

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1933

THÈSE

416

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Jean GUILLAUMAT

Né le 14 Juin 1907 à Carcassonne (Aude)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE LA CALCITHÉRAPIE

PAR LE

GLUCONATE DE CALCIUM

Président : M. TIFFENEAU, Professeur

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR
93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1933

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1933

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Jean GUILLAUMAT

Né le 14 Juin 1907 à Carcassonne (Aude)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE LA CALCITHÉRAPIE

PAR LE
GLUCONATE DE CALCIUM

Président : M. TIFFENEAU, Professeur

PARIS
AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR
93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1933

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	N...
Physiologie	BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	MARION.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	M. VILLARET.
Clinique médicale	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	LENORMANT.
Clinique chirurgicale	CUNÉO.
	GRÉGOIRE.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la tuberculose	Léon BERNARD.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MAUCLAIRE.
	MULON.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE . Neurologie et Psychiatrie.
 AUBERTIN Pathologie médicale.
 BÉNARD (Henri). Pathologie médicale.
 BROCC Pathologie chirurgicale.
 BRULÉ Pathologie médicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CADENAT Pathologie chirurgicale.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHABROL Pathologie médicale.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.
 CHAVALLIER .. Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 DONZELOT Pathologie médicale.
 ÉCALLE Obstétrique.
 FEY Urologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 GATELLIER Pathologie chirurgicale.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie
 chirurgicale.
 GIROUD Histologie.
 HALPHEN Oto-rhina-laryngologie.
 HARVIER Pathologie médicale.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 HUTINEL Pathologie médicale.
 JOANNON Hygiène.

MM.

LABBÉ (Henri) .. Chimie biologique.
 LAROCHE (Guy). Pathologie médicale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 LÉVY-VALENSI. Neuro-psychiatrie.
 LIAN Pathologie médicale.
 MONDOR Pathologie chirurgicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET . Pathologie chirurgicale.
 MOURE Pathologie chirurgicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 OLIVIER Anatomie.
 PIÉDELIEVRE . Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 QUÉNU Pathologie chirurgicale.
 RICHET Fils ... Physiologie.
 SANNIE Chimie biologique.
 SÉZARY Dermatologie et syphili-
 graphie.
 TROISIER Pathologie expérimentale
 et comparée.
 VALLERY-RADOT
 (Pasteur) Pathologie médicale.
 VAUDESCAL Obstétrique.
 VELTEP Ophtalmologie.
 VIGNES Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

LEQUEUX Obstétrique.
 LEROUX Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.

MM.

REITTER Histologie.
 ZIMMERN Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DU COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.		MM.	
ABRAMI.....	Clinique médicale.	MOCQUOT	Clinique chirurgicale.
CHIRAY	Clinique médicale.	PROUST	Clinique chirurgicale.
N... ..	Clinique médicale.	SCHWARTZ	Clinique chirurgicale.
DUVOIR.....	Clinique médicale.	LE LORIER.....	Clinique obstétricale.
BASSET.....	Clinique chirurgicale.	LÉVY-SOLAL ...	Clinique obstétricale.
CHEVASSU	Clinique chirurgicale.	METZGER	Clinique obstétricale.
HEITZ-BOYER...	Clinique chirurgicale.	GUÉNIOT	Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeur sans chaire.....	{	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY		Stomatologie.
CHAILLEY-BERT, agrégé....		Education physique.
LEDOUX-LEBARD		Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ		Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

à son père

A LA MÉMOIRE DE MES GRANDS PARENTS

*Pieux souvenir de mon immense affection et de
ma profonde admiration.*

A MA MÈRE

A MON PÈRE

A MA MÈRE

A MON BEAU-PÈRE

Monsieur le Baron de Talleyrand

A MES BEAU-PÈRES

A MA FEMME

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MON BEAU-PÈRE

MONSIEUR LE DOCTEUR J. TAILLIET

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR TIFFENEAU

*Hommages respectueux pour l'honneur qu'il
nous a fait en acceptant la présidence de cette
thèse.*

A MES JUGES

A MONSIEUR LE PROFESSEUR H. ROUVIERE

° A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

MONSIEUR LE PROFESSEUR H. HARTMANN

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. CARNOT

MONSIEUR LE DOCTEUR CL. VINCENT

MONSIEUR LE DOCTEUR BOPPE

MONSIEUR LE DOCTEUR H. BÉNARD •

MONSIEUR LE DOCTEUR H. DAUSSET

MONSIEUR LE PROFESSEUR BRINDEAU

MONSIEUR LE PROFESSEUR HEITZ-BOYER

INTRODUCTION

Le rôle du Calcium dans l'organisme et son emploi dans la thérapeutique sont connus, certes, depuis longtemps déjà, et ont fait, maintes fois, le sujet de nombreux ouvrages ou articles médicaux. Aussi, avons-nous conscience de n'apporter, dans ce modeste travail, aucun élément nouveau sur les diverses indications de ce médicament.

Mais, malgré l'efficacité de ses différents sels, il nous a semblé que le calcium n'occupait pas encore la place qu'il mérite dans la thérapeutique moderne et que ce fait était dû, en grande partie, aux nombreux inconvénients et aux accidents, très graves quelquefois, qu'entraîne l'usage d'une calcithérapie intense ou prolongée.

Il nous a donc paru intéressant d'étudier le gluconate de calcium qui, bien que nouveau venu dans la pharmacopée française, paraît présenter une toxicité moindre et des inconvénients plus rares que les autres sels calciques, plus connus et plus employés.

Notre but sera donc, avant tout, de comparer les différents sels de Calcium, en essayant de montrer

les avantages du gluconate. Et ceci fera l'objet de la première partie de notre thèse.

Dans la seconde partie, nous reprendrons rapidement les principales indications thérapeutiques du calcium, en insistant un peu plus longuement sur celles qui nous paraissent plus particulières au gluconate ou pour lesquelles ce sel semble avoir une efficacité plus grande que les autres composés calciques.

Nous tâcherons de réunir, dans cet ouvrage, les différents travaux, français et étrangers, qui ont été faits, ces dernières années sur le gluconate de calcium, et de résumer les nombreux articles épars publiés à son sujet.

Nous terminerons par l'exposé de quelques observations, recueillies dans différents services des hôpitaux de Paris où l'emploi du gluconate de calcium est à l'heure actuelle devenu courant ; et à ce propos, nous profitons de l'occasion qui nous est donnée, ici, pour remercier très vivement les chefs de ces services, de l'accueil bienveillant et de l'aide complaisant dont ils ont toujours fait preuve à notre égard.

PREMIÈRE PARTIE

**PROPRIÉTÉS PHYSIQUES ET CHIMIQUES
DU GLUCONATE DE CALCIUM**

**AVANTAGES PRATIQUES DU GLUCONATE
SUR LES AUTRES SELS DE CALCIUM**

**ASSIMILATION ET FIXATION
DU GLUCONATE DE CALCIUM**

CHAPITRE PREMIER

PROPRIÉTÉS PHYSIQUES ET CHIMIQUES DU GLUCONATE DE CALCIUM (1)

Le gluconate de calcium,



est le sel calcique de l'acide gluconique dont il existe trois modifications : l'acide gluconique droit, l'acide gluconique gauche et l'acide gluconique racémique.

Cet acide, de formule



obtenu par oxydation du glucose, est un acide organique qui appartient au groupe des acides pentoxy-mono-carboniques.

Le gluconate de calcium employé en thérapeutique provient de l'acide gluconique droit ou acide *d*-gluconique, également appelé acide dextronique ou maltonique d'où les noms de dextronate et mal-

(1) Le gluconate de calcium qui nous était nécessaire pour nos expériences et nos observations personnelles, nous a été fourni par les laboratoires du Gluconyl T-S que nous tenons à remercier ici.

tonate de calcium donnés par certains auteurs à ce composé.

Propriétés. — Le gluconate de calcium est un sel granulé pulvérulent, blanc, sans odeur et de saveur légèrement terreuse, composé d'aiguilles microscopiques finement cristallisées.

Il cristallise avec une molécule d'eau.

Anhydre, il contient 13 % de CaO , soit 9,3 % de Ca .

Insoluble dans l'éther et l'alcool, il est peu soluble dans l'eau froide : 1 partie de sel pour 30 parties d'eau, ce qui ne permet donc qu'une concentration de 3 % environ ; mais il se dissout beaucoup plus facilement à l'ébullition, 1 partie de sel pour 3 parties d'eau bouillante et donne alors une concentration maxima de 30 %.

Après refroidissement, la solution à 10 %, que l'on emploie le plus couramment en thérapeutique, est donc sursaturée. Néanmoins, elle reste stable en ampoule hermétiquement close, mais ne tarde pas à cristalliser soit au contact de l'air, soit même sous l'influence de causes diverses. Un bain-marie de quelques minutes suffit généralement à dissoudre le précipité et à rendre, à la solution, sa limpidité.

CHAPITRE II

INCONVÉNIENTS DU CHLORURE DE CALCIUM ET AVANTAGES DU GLUCONATE DE CALCIUM

De tous les sels calciques employés en thérapeutique, le plus connu et le plus utilisé est le chlorure de calcium. Son emploi présentant de nombreux inconvénients, les Allemands en 1918 tentèrent bien de lui substituer l'Iodure de calcium, mais devant les résultats médiocres et peu encourageants qu'ils obtinrent, ils reprirent bientôt l'usage du chlorure.

C'est donc ce sel que nous aurons surtout en vue dans ce chapitre et que nous prendrons pour exemple.

Le chlorure de calcium ne peut s'administrer que de deux façons différentes : soit en injection uniquement intra-veineuse, soit par voie gastrique.

— *En injection intra-veineuse*, le chlorure de calcium présente de grands inconvénients, donnant lieu quelquefois même à de graves accidents.

En premier lieu, il provoque des troubles vasomoteurs importants que le Dr PERNET (1) décrit fort bien de la façon suivante : « C'est d'abord à chaque injection et avant même que celle-ci ne soit terminée, une violente sensation de chaleur dans tout le corps, paraissant remonter le long de la gorge, avec rougeur puis pâleur de la face ; en même temps, surviennent des picotements à la base de la langue et une saveur métallique désagréable ; le patient a bientôt l'impression angoissante d'un étranglement au niveau de la trachée et il ressent de violentes envies d'uriner et d'aller à la selle. »

Quelquefois même, l'injection provoque un certain état de choc et quelques poussées fébriles à 40° ont été mentionnées. Dans certains cas, l'emploi du chlorure de calcium se bute à une véritable intolérance de l'organisme avec apparition d'érythème et souvent la médication ne peut pas être continuée. De plus en injections répétées, le chlorure de calcium peut amener la sclérose des veines ou de véritables thromboses veineuses avec les symptômes et les conséquences habituels de l'obstruction vasculaire et la possibilité d'embolies pulmonaires consécutives.

Mais les accidents les plus graves sont ceux qu'entraîne presque fatalement l'injection défectueuse. La moindre goutte de solution injectée en dehors de la veine détermine une infiltration douloureuse,

(1) Dr R. PERNET. Thèse de Doctorat, Nancy, 24 juillet 1929, page 9.

des phénomènes inflammatoires et souvent une escarre importante et longue à guérir, avec nécrose des tissus périveineux.

Il est donc absolument impossible avec le chlorure de calcium d'utiliser les voies intra-musculaire et sous-cutanée.

— Administré « *per os* », le chlorure de calcium présente, également, quelques inconvénients et n'est pas toujours bien supporté. L'intolérance digestive s'observe souvent, surtout si le traitement est poursuivi pendant un certain temps. Les accidents les plus bénins liés à cette intolérance sont, en premier lieu, des nausées fréquentes et des vomissements pénibles. Il n'est pas rare de voir s'établir, également soit une diarrhée profuse, ne cessant pas toujours avec l'arrêt de la médication, soit au contraire une constipation, parfois rebelle à tout traitement.

A côté de ces troubles digestifs, de nombreux symptômes d'intolérance de l'organisme vis-à-vis du chlorure de calcium ont été mentionnés ; et M. CUNAULT (1) écrit : « Après l'usage de grosses doses de chlorure, BLUM a surtout signalé des phénomènes de dépression... physique et psychique... Une malade de LEMIERRE, atteinte de pyélo-néphrite chronique, a subi, après absorption de chlorure de calcium, une poussée de néphrite avec élévation de la

(1) LOUIS CUNAULT. *Sur le rôle du calcium à l'état normal et dans les états pathologiques*. Legrand, éditeur, 1926, page 142.

constante uréo-sécrétoire. CHAUFFARD a constaté que le même sel, souvent mal supporté par les cirrhotiques, détermine chez eux, parfois, de la diarrhée et même de l'entérite. D'autres exemples d'intolérance ont été publiés. Mais il en est un, plus curieux et plus grave, que cite PAGNIEZ : après la prise, échelonnée en 24 heures, de 8 grammes de chlorure de calcium, donnés comme diurétique à un homme de 42 ans atteint de néphrite chronique et en état d'anasarque, éclata une crise de délire hallucinatoire accompagnée d'actes de violence et de tentative de suicide. Jusqu'alors, le sujet n'avait présenté aucune excitation ni aucun trouble délirant. La phase d'excitation prit fin au bout de 24 heures ; la mort survint 15 jours plus tard, dans la somnolence et l'hypothermie.»

La chloro-acidose, due à l'accumulation du chlore, accompagnée le plus souvent de natropénie, due à la diminution corrélative du sodium, avec leurs symptômes alarmants et parfois redoutables, sont enfin les accidents les plus graves que peut provoquer l'emploi de doses élevées de chlorure de calcium.

Le gluconate de calcium, au contraire, ne présente aucun de ces nombreux inconvénients.

En injection, la solution à 10 % ne provoque jamais d'escarre et nous n'avons jamais observé la moindre nécrose des tissus. Tous les auteurs et en particulier K. KÖTTMANN, C. SCHNEITER en Suisse,

MAX WULFING en Allemagne, qui ont longuement expérimenté cette médication, sont absolus sur ce point, et tous sont d'accord pour reconnaître qu'il est possible d'administrer le gluconate de calcium par les voies intra-musculaire et sous-cutanée sans risquer le moindre danger de mortification tissulaire, même en pratiquant les injections au même endroit pendant plusieurs semaines consécutives.

Et ceci a été expérimentalement contrôlé par ROTHLIN dans ses études comparatives des différents sels de calcium. Ayant fait des injections sous-cutanées de ces divers composés calciques, à des souris et des lapins, cet auteur rapporte que seule l'injection de gluconate ne produit aucune nécrose tissulaire ni même aucune réaction locale. Pour notre part, nous avons injecté à plusieurs reprises, 20 centimètres cubes de la solution de gluconate de calcium à 10 %, par la voie sous-cutanée à des lapins de 2 kilogs (3 injections de 20 centimètres cubes à trois jours d'intervalle sur chaque animal soit au total 6 grammes en 9 jours) sans observer d'accidents locaux ni généraux.

De plus, dans nos observations cliniques personnelles, nous avons constaté que les injections sous-cutanée et intra-musculaire sont, sauf de très rares exceptions, absolument indolentes. Le Dr J. GIRARD est absolu sur ce point. Le Dr R. PERNET fait quelques restrictions ; il explique, en effet, qu'une légère douleur peut être due, quelquefois, à la distension des tissus par la quantité de solution injectée ; mais

elle diminue très rapidement et disparaît au fur et à mesure de la résorption du liquide.

De toutes ces données, il ressort que l'injection intra-veineuse est absolument sans danger et qu'une fuite de liquide dans les tissus périveineux n'entraîne aucune suite fâcheuse.

Néanmoins, toutes ces injections, tant intra-veineuse que sous-cutanée ou intra-musculaire provoquent, avec le gluconate de calcium, également, une légère sensation de chaleur de tout le corps.

Des nombreuses observations que nous avons faites à ce sujet, il découle que ces troubles, quand ils existent, apparaissent 8 à 9 secondes après le début de l'injection intra-veineuse ; mais ils sont toujours beaucoup moins accentués que ceux provoqués par le chlorure. D'après MM. J. TINEL et M. BOLGERT (1) l'intensité de ces sensations de chaleur « paraît dépendre de la rapidité avec laquelle est faite l'injection. Elles peuvent disparaître au cours du traitement ; leur intensité n'a jamais nécessité l'interruption de la thérapeutique. » B. CARTIA (de Naples), qui utilise couramment le gluconate de calcium n'a rencontré qu'un seul cas de troubles vaso-moteurs consécutifs à l'injection. Il ajoute qu'après dilution de la solution et administration plus lente, ces troubles ne reparurent plus ultérieurement.

En dehors de ces quelques troubles très légers,

(1) J. TINEL et M. BOLGERT in *Pratique Médicale Française*, n° 2, janvier 1933, page 59.

les véritables phénomènes d'intolérance sont excessivement rares et l'emploi du gluconate de calcium peut être prolongé aussi longtemps qu'il est nécessaire sans qu'aucun accident ni aucune accoutumance ne soit à craindre. Les injections peuvent être répétées à courts intervalles sans le moindre ennui. Les picotements de la langue, la saveur métallique et l'impression d'angoisse n'ont jamais été observés.

MM. H. LAMIAUD et PINAULT, employant fréquemment ce sel calcique en injections, ne citent aucun cas d'intolérance. MM. J. TINEL et M. BOLGERT font des séries de 40 à 50 injections suivies d'un arrêt de 5 à 6 semaines, avec reprise ultérieure de séries analogues, administrant ainsi jusqu'à 50 grammes de sel qui ont été parfaitement tolérés. A deux reprises seulement, chez des malades très profondément atteints, ils ont vu survenir des poussées fébriles à 39° et la courbe thermique prendre un type oscillant. De tels cas, excessivement rares, existent néanmoins, mais il est possible de continuer la médication en procédant, suivant la technique de ces auteurs, à des injections à doses progressives et en doublant la dilution. Les mêmes auteurs ajoutent, avec juste raison, qu'il y a tout avantage à faire tiédir l'ampoule au bain-marie immédiatement avant l'usage.

Citons pour terminer que le Dr R. MALMEJAC injecta chez une de ses malades 20 grammes de gluconate de calcium en huit heures et que TULLIO

GRIPPA fit, sur le même sujet, 85 injections intra-veineuses de 10 centimètres cubes de la solution à 10 % associées à 5 séries d'injections intra-musculaire de 5 centimètres cubes de la même solution, soit au total plus de 110 grammes de sel. Dans aucun de ces deux cas, il n'y eut le moindre incident ni le moindre signe d'intolérance.

Toutes ces données cliniques ont été confirmées par les expériences de ROTHLIN sur la toxicité respective de différents sels de calcium. Cet auteur injecta par voie intra-veineuse à des lapins, différents composés calciques et obtint les résultats suivants :

Produit employé	Quantité de substance en milligramme administrée par gramme d'animal	Quantité mortelle de CaO en milligramme administrée par gramme d'animal	Quantité mortelle de Ca en milligramme administrée par gramme d'animal	Coefficient de toxicité
Chlorure de calcium ...	0,20	0,0504	0,036	4,25
Gluconate de calcium ...	1,70	0,2200	0,153	1
Afenil 10 % (chlorures de calcium et d'urée) ..	0,76	0,0830	0,059	2,6
Incalven 20 %	1,10	0,1100	0,0785	1,95

Autrement dit, la toxicité de l'ion Ca pour l'organisme est 4,25 fois moindre sous forme de gluconate

que sous forme de chlorure. La dose toxique du gluconate de calcium est donc excessivement élevée (d'après le tableau ci-dessus 1 mmgr. 70 par gramme d'animal soit 17 grammes par kilog).

Enfin, administré par voie gastrique, le gluconate de calcium ne provoque jamais de nausée ni de vomissement. A. L. LIEBERMAN cite quelques cas de diarrhée légère à la suite d'ingestion à jeun de ce sel. Il préfère administrer cette médication après les repas. De cette façon la légère réaction péristaltique produite par le gluconate pris à jeun, disparaît totalement et ainsi l'auteur n'a plus jamais rencontré la moindre intolérance digestive.

Nous allons voir, d'ailleurs, dans le chapitre suivant, que si le gluconate de calcium semble plus rapidement absorbé par l'estomac et l'intestin à jeun, son assimilation par l'organisme est plus parfaite lorsqu'il est administré après le repas.

CHAPITRE III

ASSIMILATION DU GLUCONATE DE CALCIUM PAR L'ORGANISME

Les sels solubles de calcium passent avec plus de facilité dans la circulation générale que les sels insolubles ; mais leur élimination par l'urine est aussi rapide que leur absorption. De sorte que leur action sur la calcémie est éphémère et leur influence sur la réserve alcaline est, pour ainsi dire, nulle.

En 1906 MÉRY d'une part, MEILLÈRE d'autre part faisaient observé que le chlorydrophosphate et le lactophosphate de chaux ne sont pas assimilables et s'éliminent tels quels.

G. W. CLARK a montré que l'injection intraveineuse de chlorure de calcium ne détermine qu'une augmentation passagère de la calcémie variant de 10 minutes à une demi-heure.

LEMATTE proscrit les composés calciques dans lesquels l'ion Ca est combiné à un acide minéral : car un excès d'acide exerce son action au détriment des bases alcalino-terreuses des tissus et des os ; à

saturation complète, sans excès d'acide, la préparation insoluble paraît traverser l'appareil digestif sans se fixer.

D'après A. GAUTIER, c'est sous la forme de composés organiques que les sels calciques semblent être le plus facilement absorbés et produisent une meilleure assimilation du calcium avec profit plus grand pour l'économie.

Le gluconate de calcium est, nous l'avons vu, la combinaison de Ca avec un radical entièrement organique (l'acide gluconique). Il semble donc qu'il soit particulièrement assimilable par l'organisme.

Nous allons voir rapidement quels sont les procédés permettant de parfaire encore son assimilation et sa fixation sur les tissus.

Nous avons dit, à la fin du précédent chapitre, qu'Arnold. L. LIEBERMAN conseille l'administration du gluconate de calcium après le repas.

Reprenant ses conclusions, nous voyons que ce sel absorbé à jeun n'est plus retrouvé dans l'estomac ni l'intestin après un temps très court. Quelques auteurs en avaient conclu que le gluconate de calcium était très rapidement absorbé par l'estomac vide. Mais, en étudiant les courbes du calcium urinaire et du calcium sanguin, on s'aperçoit que le taux de la calcémie n'augmente qu'assez peu, alors que la courbe urinaire montre l'élimination d'une partie du calcium ingéré. Le sel passe donc, à travers l'intestin, trop rapidement pour être convenablement absorbé.

Néanmoins même après une ingestion à jeun de gluconate de calcium l'élévation de la calcémie est plus appréciable et surtout plus prolongée qu'après administration d'une quantité équivalente de chlorure de calcium.

Au contraire le gluconate, administré après ingestion de nourriture, reste beaucoup plus longtemps en contact avec les parois intestinales et le sel est ainsi presque entièrement absorbé par l'économie. L'augmentation de la calcémie est alors plus grande et surtout plus durable.

Voici une courbe de calcémie (après ingestion de gluconate de calcium, à jeun et après nourriture) que nous empruntons à LIEBERMAN (1) et sur laquelle on voit nettement l'influence des repas sur l'absorption du gluconate de calcium (Fig. 1).

Cette courbe montre également que la calcémie atteint son maximum 4 heures après l'ingestion du sel.

L'administration par voie parentérale provoque une élévation immédiate du calcium sanguin qui atteint son maximum une heure après l'injection. Bien que la voie intra-veineuse ait une action légèrement plus rapide que les voies intra-musculaires et sous-cutanées, il ne semble pas que la différence soit très notable.

La valeur de la calcémie monte, tout d'abord

(1) Arnold LIEBERMAN in *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, n° 2, juin 1934, page 245.

beaucoup plus après injection qu'après ingestion de gluconate mais 4 heures après l'administration les 2 courbes se rejoignent et se suivent avec des écarts inappréciables. Une seule administration de gluconate de calcium élève, pendant plus de 24 heures, la calcémie qui souvent même ne revient à son chiffre initial que 48 heures plus tard.

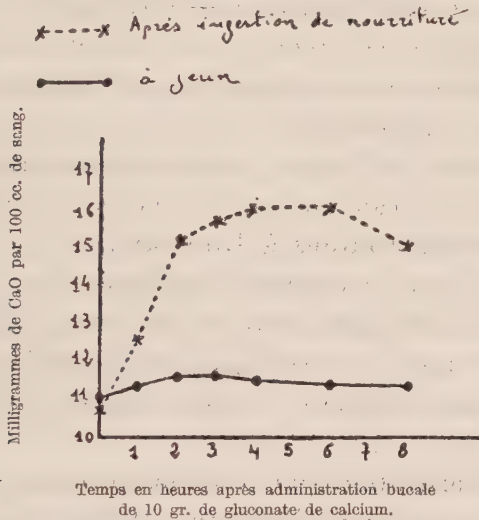


FIG. 1. — Influence du gluconate de calcium (administré à jeun et après ingestion de nourriture) sur la calcémie (d'après A. L. LIEBERMAN (1)).

Mais bien que le gluconate de calcium soit particulièrement bien absorbé et assimilé, il semble, néanmoins, nécessaire de lui adjoindre, dans certains cas, une substance capable d'influencer favorablement sa meilleure fixation dans l'organisme.

Ce problème de la fixation du calcium commun à

tous les sels calciques, sans exception, a été maintes fois étudié. Nous ne reprendrons pas ici tous les travaux publiés à ce sujet et nous nous contenterons de citer parmi les nombreux fixateurs du calcium ceux qui paraissent avoir l'action la plus efficace et les indications les plus nombreuses.

Ce sont, tout d'abord, les *extraits de glandes endocrines* et particulièrement de *glandes parathyroïdes*.

On connaît l'action de ces corps sur le métabolisme calcique et toutes les expériences faites à ce sujet montrent leur efficacité sur la fixation du calcium par l'organisme.

A côté de ces extraits opothérapiques, l'*adrénaline* doit être également considérée comme ayant un pouvoir fixateur très grand. Les travaux de MM. BINET et VAGLIANO, de STÖLZNER, de BOSSI et BERNARD et de M. le Pr. SERGENT sont tout à fait concluants à cet égard.

Les vitamines, et tout particulièrement la *vitamine D*, tiennent aussi une place prépondérante dans la fixation du calcium. « Tous (les auteurs), écrit G. BOINOT (1), déclarent qu'un apport spécial et complémentaire de vitamines dans l'alimentation habituelle améliore nettement le bilan du calcium, que cet apport consiste notamment en levures (BOGERT et TRAIL), en huile de foie de morue (HART,

(1) G. BOINOT. *Le rôle du calcium en biologie et en thérapeutique*, page 73.

STEENBOCK et HOPPERT), en jus d'orange (CHANEY et BLUNT), ou en tout autre produit. En ce qui concerne le jus d'orange, pourtant, il y a lieu d'observer que ce fruit est, en outre, particulièrement riche en Ca (0,86 de Ca par kilogramme). Il est donc normal, qu'à ce double titre, il soit, à la fois, un récalcifiant de premier ordre et un précieux adjuvant de la fixation du Ca. »

L'association d'*ergostérine irradiée*, douée des propriétés de la vitamine D, au gluconate de calcium sera donc particulièrement indiquée, pour obtenir une récalcification importante et rapide.

Enfin très fréquemment les rayons ultra-violets nous ont paru être un remarquable adjuvant à la fixation du calcium et posséder même, un pouvoir plus grand que les diverses substances que nous venons de mentionner.

DEUXIÈME PARTIE

**PRINCIPALES INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES
DU GLUCONATE DE CALCIUM**

CHAPITRE PREMIER

LE GLUCONATE DE CALCIUM DANS LES HÉMORRAGIES

Le rôle du calcium dans la coagulation du sang est connu depuis longtemps et M. le professeur CARNOT, dès 1903, avait préconisé l'emploi des sels de chaux comme traitement hémostatique et anti-hémorragique. Depuis cette époque, la thérapeutique préventive et curative des hémorragies, par le calcium, est devenue classique.

Dans cette indication, le gluconate de calcium possède une action plus rapide et surtout plus durable que les autres sels calciques.

Nous avons vu, en effet, dans la première partie de cet ouvrage, qu'il résulte des expériences de A. LIEBERMAN, que l'action du gluconate, sur la calcémie, se fait sentir dès la première heure après son administration parentérale et quatre heures après son administration buccale. D'autre part, nous avons montré que l'élévation du taux du calcium sanguin disparaît une demi-heure environ, après l'admi-

nistration de chlorure, alors qu'elle persiste pendant plus de 24 heures avec l'emploi du gluconate.

Enfin, la possibilité d'employer les voies intramusculaire et sous-cutanée, a le grand avantage de permettre l'usage du calcium en toutes circonstances, même dans les cas urgents où la difficulté de trouver les veines pourrait être un obstacle à l'injection du sel calcique. De plus, ces diverses voies d'introduction, intra veineuse, intra-musculaire et *per os*, associées ou non, permettent de mieux graduer la rapidité et la durée de l'action.

En étudiant, chez plusieurs malades, le temps de saignement et la vitesse de coagulation, avant et après administration de gluconate de calcium, il nous a semblé qu'un traitement de trois jours à la dose de une injection quotidienne de 10 centimètres cubes de la solution à 10% ou de 3 à 4 grammes de sel par jour administré buccalement, suffit à ramener à la normale les temps de saignement et de coagulation trop prolongés, sauf dans les cas graves, temps de saignement dépassant une heure, pour lesquels la médication doit être continuée plus longtemps.

Lorsque l'injection intra-veineuse ne suffit pas à enrayer une hémorragie très abondante, il faut utiliser la méthode des injections conjuguées par voie veineuse et voie intra-musculaire. De cette façon, l'action hémostatique de la médication se manifeste pendant une période trois fois plus longue.

MM. NIGOUL-FOUSSAL, CUNAUT ont obtenu, avec

le gluconate, des résultats remarquables dans les hémoptysies. Le Dr R. PERNET cite plusieurs observations d'hémoptysies et de crachats hémoptoïques taris immédiatement et le plus souvent définitivement, par une ou deux injections de ce sel calcique, alors que, dans certains cas, le chlorure de calcium n'avait donné aucun résultat.

Mme J. KAGAN (de Riga) emploie le gluconate dans toutes les hémorragies gynécologiques et obstétricales, que ce soit une ménorragie importante, une hémorragie de la ménopause, une métrite chronique hémorragique, un utérus myomateux saignant, une hémorragie essentielle des jeunes filles chlorotiques, un mauvais fonctionnement des ovaires ou une hémorragie de la délivrance ; et l'auteur écrit que dans la plupart des cas, une ou deux injections intra-veineuses suffisent à tarir l'hémorragie.

Les docteurs LAMIAUD et PINAULT dans la clinique urologique du Dr LE FUR, utilisent le gluconate de calcium dans toutes les hémorragies urinaires :

1^o Dans les hémorragies d'origine urétrale, les auteurs procèdent à une thérapeutique pré-opératoire, avant tout traitement par courants de haute-fréquence des polypes et papillomes de l'urètre, en injectant pendant les 2 ou 3 jours précédents 10 centimètres cubes intra-musculaires de gluconate de calcium.

Curativement, dans les fausses routes urétrales, par exemple, ils emploient cette médication calcique associée à une sonde à demeure.

2° Dans les hémorragies prostatiques (fausses routes prostatiques ou hémorragies spontanées), « le traitement calcique est particulièrement indiqué, car à son action hémostatique viendra se joindre son action antiphlogistique qui en fait un médicament curateur en diminuant l'état congestif de la prostate et de l'urètre postérieur » (1). Les mêmes auteurs emploient systématiquement le gluconate de calcium comme traitement pré-opératoire de tout malade devant subir la prostatectomie.

3° Les hématuries vésicales sont aussi fréquemment tarées par le gluconate. Dans les papillomes, les cancers de la vessie, les varices vésicales, cette médication constitue un excellent hémostatique mais, bien entendu, ne peut être, dans ces cas, qu'un traitement symptomatique.

4° les hématuries d'origine rénale, enfin, sont encore justiciables de la médication calcique employée soit préventivement, dans les néphrotomies, par exemple, qui s'accompagnent souvent d'hémorragie en nappe, soit curativement, dans les pyélonéphrites hémorragiques, les infarctus du rein et surtout les polypes et papillomes du bassinet.

L'hématurie essentielle diminue rapidement, et peut même être conjurée par les injections de gluconate de calcium.

Il nous faut encore signaler l'efficacité de ce sel

(1) LAMIAUD et PINAULT in *Le Bulletin Médical*, 13 août 1932, page 557.

calcique dans les épistaxis et les plaies saignantes. A son action coagulante vient s'ajouter un effet vaso-constricteur et nous avons obtenu des hémostases presque immédiates, dans certains épistaxis, à l'aide d'un simple tamponnement par gaze imbibée d'une solution de gluconate de calcium.

Enfin, M. ROSSERT conseille le traitement calcique, préventif et curatif, dans toutes les hémorragies dentaires.

Dans les maladies hémorragiques, telles que l'hémophilie, le purpura, la variole hémorragique, le gluconate de calcium possède une action aussi certaine et peut-être plus rapide que le chlorure.

Mais il est certains cas pour lesquels le gluconate peut rendre des services plus appréciables que les autres sels calciques ; ce sont les états hémorragiques consécutifs aux injections de sels d'or. MM. P. Emile WEIL et J. BOUSSER les divisent en 4 catégories :

- hémorragies isolées,
- purpura simple ou avec hémorragie légère,
- purpura aigu hémorragique,
- formes associées.

Le gluconate de calcium a une action curative indéniable sur ces accidents post-auriques, mais il semble néanmoins que la méthode préventive soit encore plus efficace. Le meilleur procédé nous paraît être d'injecter les sels d'or préalablement dissouts dans une préparation de gluconate et de pratiquer dans l'intervalle de 2 injections « calcium-or » une ou deux injections de gluconate de calcium pur. Ainsi les

hémorragies post-auriques seront beaucoup moins fréquentes, et les divers accidents, le choc en particulier, consécutifs à l'administration des sels d'or seront atténués et le plus souvent réduits à néant.

CHAPITRE II

ACTION DU GLUCONATE DE CALCIUM SUR L'APPAREIL CARDIO-VASCULAIRE

MICKWITZ, le premier, montra qu'une solution de chlorure de calcium, administrée par voie intra-veineuse, renforçait les contractions cardiaques.

Les célèbres expériences de Sydney RINGER, sur le fonctionnement du cœur isolé de la grenouille, prouvèrent en 1887 que le calcium était nécessaire pour la persistance des battements cardiaques. Alors que ces battements cessent immédiatement, lorsque le cœur isolé est placé dans une solution de NaCl, ils persistent, au contraire, longtemps si l'on remplace ce liquide par de l'eau ordinaire contenant des sels de Ca. Une solution trop concentrée arrête même le cœur en systole.

Ce rôle tonique du calcium, son « action tonotrope », fut confirmé chez l'homme par de nombreux auteurs, en particulier par ADLER et POLLAK et par ROSEN.

ZWARDEMAKER considère que l'ion Ca est indispensable au myocarde, tandis que l'ion K, n'agissant

que par sa radio-activité, peut être remplacé par tout corps possédant une radio-activité équivalente.

FROMMEL, BILLIGHEIMER (1) assimilent les propriétés toni-cardiaques du calcium à celles de la digitale ; en effet, les sels calciques ralentissent, régularisent et stimulent les contractions du cœur.

STARKENSTEN, les sels de chaux semblent activer l'action de la digitale.

Le Docteur CUNAUULT (2), s'inspirant des travaux de BRÜHL, écrit que la nature du sel employé importe peu : « le chlorure, l'azotate, ou le formiate administrés par voie intra-veineuse agissent de façon technique, l'un comme l'autre, renforce les contractions du cœur isolé ».

Plus loin, le même auteur rapporte que l'ingestion du lactate « semble atténuer ou supprimer les inconvénients du traitement digitalique longtemps continué ».

A. L. LIEBERMAN, dans son étude sur les effets pharmacologiques des divers sels calciques, donne la préférence au gluconate, dont l'action sur le cœur et l'appareil vasculaire est généralement plus forte et plus prolongée. Comparant les effets des sels de calcium, sur le ralentissement des pulsations et sur la pression sanguine, il montre la supériorité du gluconate sur le lactate en particulier — Il fait, à des chiens anesthésiés à l'éther, des injections intraveineuses de gluconate de calcium en solution à

(1) BILLIGHEIMER E. *Klin. Wochensh.* n° 8, 16 avril 1929, page 724.

(2) LOUIS CUNAUULT, *loc. cit.*, page 89.

10 % ; puis 3 à 5 jours après, des injections également intra-veineuses d'une solution de lactate en quantité telle que le nombre d'ion Ca injecté soit identique dans les deux cas. Pour confirmer ses résultats, il refait, à une autre série de chiens de même poids, la même expérience en inversant l'ordre des produits, et commence par les injections de lactate.

Il rapporte qu'une demi-heure après l'injection de

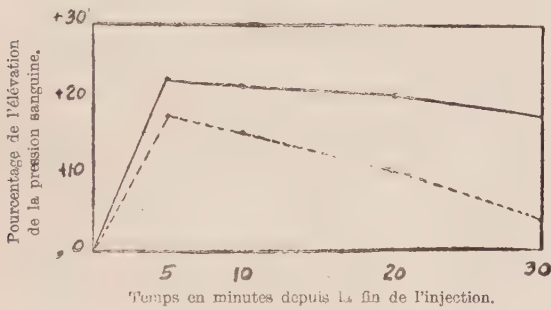


FIG. 2. — Actions comparées du gluconate et du lactate de calcium sur la pression sanguine. Moyenne d'une série de 8 expériences. Trait plein : gluconate. Pointillé : lactate (d'après A. L. LIEBERMAN) (1).

lactate la pression sanguine revient presque à la valeur initiale. Avec le gluconate, les effets sont légèrement plus accentués, mais surtout persistent plus longtemps et sont encore très appréciables 1 h. 1/2 après l'injection (Figure 2).

Immédiatement après l'injection de lactate, on observe un ralentissement des pulsations, qui reviennent au chiffre initial en une demi-heure. Avec

(1) ARNOLD L. LIEBERMAN. *Journal of the American Medical Association*, n° 1, 4 juillet 1931, page 15.

le gluconate, le ralentissement est plus tardif, mais la bradycardie existe encore 2 heures après l'injection (Figure 3).

Le gluconate de calcium, tout en restant, évidemment, un médicament de second plan, dans la thérapeutique cardio-vasculaire, trouvera néanmoins de nombreuses indications ; et en particulier, sa facilité d'administration et son innocuité, per-

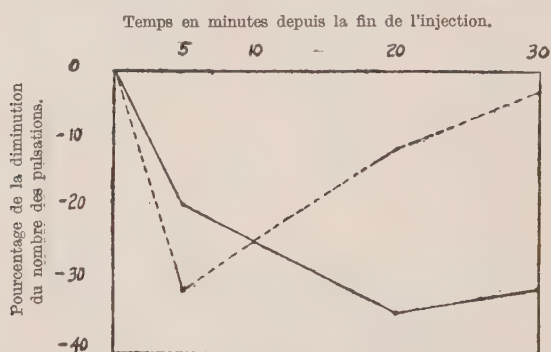


FIG. 3. — Actions comparées du gluconate et du lactate de calcium sur le nombre des pulsations. Moyenne d'une série de 8 expériences. Trait plein : gluconate. Pointillé : lactate (d'après A. L. LIEBERMAN (1)).

mettent de faire toujours, sans aucun danger, l'association « calcium-digitale », préconisée par SINGER, LOEW, DANIELOPOLU et tant d'autres.

Parmi les principales applications de ce médicament, citons : les insuffisances cardiaques, certaines arythmies, les dilatations du cœur, etc. Enfin, associé à la digitale, il doit être essayé dans toutes les asystolies où l'emploi de la digitale seule se montre inefficace.

(1) ARNOLD L. LIEBERMAN, *loc. cit.*

COMBIE en 1893, plus tard LAUDER-BRUNTON, James BARR, A. NETTER, D. GREE, utilisèrent les propriétés toni-cardiaques du calcium dans les défaillances cardiaques chez les pneumoniques. Les propriétés antiphlogistiques des sels de chaux, associées à leur action sur le système cardio-vasculaire, amenèrent SODOVINA en 1926, puis VIR, KORBSCH, FROMMEL et enfin le Docteur J. GIRARD, à employer la calcithérapie comme traitement de fond de la pneumonie aiguë. Le Docteur GIRARD préfère aux autres sels calciques, le gluconate, pour tous les avantages pratiques qu'il présente, et l'associe généralement à l'emploi de la digitaline *per os*, à petites doses. L'étude de nombreuses observations amène l'auteur à conclure que :

1) Le gluconate de calcium possède une influence incontestable sur l'état général.

2) La courbe fébrile est améliorée par les injections intra-veineuses. « Souvent, écrit le Dr GIRARD, dès la première injection et toujours dès la seconde, nous avons obtenu, dans les pneumonies franches, une défervescence, soit complète d'emblée, soit avec une phase intermédiaire, la température de 37° n'étant atteinte qu'au bout de quarante-huit heures. »

3) L'action abortive de la thérapeutique par le gluconate est des plus nets.

4) Cette médication semble apporter une modification dans les signes physiques (atténuation du souffle, multiplication des gros râles humides).

CHAPITRE III

L'ACTION DIURÉTIQUE, DECHLORURANTE ET DÉSHYDRATANTE DU GLUCONATE DE CALCIUM

Le rôle diurétique, déchlorurant et déshydratant du calcium fut, surtout, mis en évidence par les travaux de M. L. BLUM en 1920 ; mais il avait été déjà noté par de nombreux auteurs, en particulier STROHMEYER (1838), BAUDON et KUCHENMEISTER (1868), CASPARI (1872), ENGELSBERG (1873).

PORGES et PRIBAM en 1908 insistaient à leur tour sur les effets diurétiques du chlorure de calcium.

MM. L. BLUM, M. LABBÉ, Ch. ACHARD ont précisé le mécanisme de cette action, et ont montré que l'ion Ca agissait en déplaçant des tissus l'ion Na, hydratant.

Depuis, certains auteurs ont invoqué des mécanismes différents, mais tous sont restés d'accord, sur les propriétés diurétiques et déshydratantes du calcium.

Néanmoins, pour obtenir un résultat appréciable, il faut, dans de nombreux cas, administrer une quantité de sel calcique très élevée.

BLUM emploie le chlorure de calcium, en ingestion, à la dose de 45 grammes par jour.

BRELET prescrit 40 grammes.

En injections intra-veineuses, il est nécessaire d'employer 50 à 80 centimètres cubes de la solution à 5 pour 100.

M. ACHARD (1), écrit au sujet du même sel : « ses effets déchlorurants sont très inconstants, et ne se manifestent guère qu'à dose élevée, parfois difficile à supporter ».

Les expériences de LIEBERMAN prouvent que 2 heures après l'ingestion de 10 grammes de gluconate de calcium, la diurèse commence à augmenter ; au bout de 8 heures, elle atteint son maximum qui est, à peu près, 6 fois la valeur initiale (50 centimètres cubes d'urine par heure avant toute ingestion ; 300 centimètres cubes pendant la huitième heure qui suit l'ingestion), et ne revient que lentement à son chiffre initial.

Le pouvoir diurétique et déshydratant du gluconate est infiniment supérieur à celui du chlorure de calcium et des résultats analogues sont obtenus avec des doses de sel beaucoup plus faibles. L'emploi du gluconate évite donc les dangers d'une administration trop forte de chlorure, surtout dans les cas d'œdèmes néphritiques, par exemple, où le mauvais fonctionnement du rein peut entraîner une rétention

(1) G. ACHARD. *Troubles des échanges nutritifs*, t. I, p. 427, Masson, Paris 1927.

du chlore dont la chloro-acidose serait la conséquence.

L'action du gluconate de calcium est donc remarquable dans tous les œdèmes, dans toutes les néphrites hydropigènes.

W. O'DONNELL et S. LEVIN ont employé ce sel dans l'œdème de l'enfant. Chez un de leurs malades, âgé de 4 ans, ils obtinrent en un mois, la régression complète des symptômes avec perte de poids de 2 kilogs, représentant la fonte des œdèmes. Chez une petite fille, de 10 ans, qui présentait également des œdèmes volumineux et généralisés, une ascite et un hydrothorax important, ils administrèrent, en trois semaines, 155 centimètres cubes de gluconate de calcium en intra-musculaire et sous-cutanée ; à la fin du traitement les œdèmes et l'ascite avaient entièrement disparu et les radios montraient une complète résorption du liquide pleural.

Les docteurs F. WILLEMIN et J. LUCIANI utilisent, également, le gluconate de calcium, en injections intra-veineuses et *per os*, dans les pleurésies séro-fibrineuses :

— dans les gros épanchements, les auteurs rapportent qu'après thoracentèse, le traitement empêche la reproduction du liquide pleurétique et améliore l'état général et fonctionnel. En un mois la courbe thermique redevient normale et la cavité pleurale s'assèche ;

— dans les pleurésies à moyen épanchement, même sans thoracentèse, le gluconate de calcium

provoque la résorption du liquide et amène une convalescence plus précoce.

M. DOORENBOS confirme ces résultats et considère que les effets du gluconate sont particulièrement favorables lorsque l'injection est pratiquée après ponction évacuatrice.

Citons, enfin, l'heureuse action du gluconate de calcium sur la glucosurie et l'albuminurie. Nous avons vu que l'ion Ca, était antagoniste de l'ion Na, aussi pour combattre la présence de l'albumine dans les urines, le gluconate de calcium sera-t-il un excellent adjuvant du régime déchloruré.

CHAPITRE IV

L'ACTION DU GLUCONATE DE CALCIUM SUR LES SÉCRÉTIONS

Divers mécanismes ont été invoqués au sujet de l'action du calcium sur les sécrétions. LOEB considère que les sels de chaux agissent par diminution de l'excitabilité musculaire et de l'irritabilité du système nerveux. D'autres auteurs, invoquent une vasoconstriction qui diminuerait, en particulier, la sécrétion intestinale. Le docteur R. PERNET croit plutôt que le calcium agit par l'intermédiaire des nerfs splanchniques. Il écrit que l'excitation périphérique du pneumogastrique augmente le péristaltisme intestinal et les contractions stomacales, tandis que l'excitation du splanchnique ralentit considérablement ces mouvements. L'action antiexsudative du calcium semble également jouer un rôle. Le docteur MENDAILLES pense qu'il peut s'agir, dans certains cas, d'une activation des ferments digestifs ou de la formation de savons calciques qui fixent les acides gras, facteurs de diarrhée.

Quoi qu'il en soit, les effets des sels de chaux sur les diarrhées, les vomissements, les sueurs ont été surabondamment prouvés par les faits cliniques et nombreuses sont les observations où l'on relate la guérison de ces syndromes par le calcium.

« L'action, souvent remarquable, de cette calci-thérapie, a été confirmée notamment par MERKLEIN, DUBOIS-ROQUEBERT et TURPIN, PELLÉ, M. P. WEIL. Aux doses quotidiennes de 2 centimètres cubes, la solution (de chlorure de calcium) à 50 % n'agit pas seulement sur la diarrhée et les vomissements des tuberculeux ; elle tarit encore leurs sueurs » (L. CUNAUULT).

MM. RIST et AMEUILLE, dès 1919, puis RAVINA, employant le chlorure de calcium, ont obtenu des résultats satisfaisants, mais ont dû, dans certains cas, injecter jusqu'à 4 grammes de sel à la fois.

Nous savons déjà que le chlorure provoque, parfois, une véritable intolérance digestive et n'est que rarement bien supporté par l'estomac. Aussi semble-t-il préférable d'employer, en particulier pour les diarrhées et les vomissements un sel de calcium ne présentant aucune action nocive pour l'appareil digestif. C'est le cas du gluconate de calcium qui fut utilisé par quelques auteurs.

Le docteur R. PERNET relate un certain nombre de guérison de diarrhées tuberculeuses. Il cite notamment un cas où le nombre des selles diarrhéiques qui était de cinq par jour retomba à une après quatre injections de gluconate de calcium. Chez un autre

malade, le nombre de selles oscillait entre 3 et 4 et monta même jusqu'à 7 ; après deux injections de gluconate il retomba à 1 ou 2.

Le Dr LEFÈVRE rapporte 5 cas de diarrhées bacillaires particulièrement rebelles guéries par ce même médicament. Chez un seul malade, la diarrhée réapparut quelques semaines plus tard.

Cette médication ne tarit certes pas toutes les diarrhées tuberculeuses : il en est de particulièrement tenaces pour lesquelles tous les traitements échouent ; mais, dans tous les cas, la calcithérapie par le gluconate amène une diminution très nette des coliques douloureuses. Souvent il est nécessaire de poursuivre la thérapeutique pendant plusieurs semaines à la dose d'une injection quotidienne de 10 centimètres cubes de solution à 10 %. Il peut, aussi, y avoir intérêt à employer les injections conjuguées intra-veineuse et intra-musculaire qui réussiront, souvent, là où la seule administration par voie veineuse aura, antérieurement, échoué.

Les sueurs profuses et surtout les sueurs nocturnes des tuberculeux cèdent aussi très rapidement à l'administration du gluconate de calcium.

L'action favorable de ce sel calcique sur les sécrétions incita quelques auteurs à l'employer dans les leucorrhées non spécifiques. M^{me} RODECURT fait à ses malades des tamponnements vaginaux avec de la gaze imbibée de solution de gluconate et a obtenu, chez plusieurs femmes, une diminution très nette de l'écoulement dès le premier jour du

traitement. Elle rapporte que si, dans quelques cas, l'état reste à peu près stationnaire, souvent une amélioration se produit après une cure assez prolongée.

B. CARTIA, se basant sur ces faits, étudia les effets du gluconate de calcium dans les écoulements gonococciques et leurs complications. Il conclut que les annexites et les épидидymites peuvent s'améliorer considérablement sous l'influence de ce traitement et que « les résultats thérapeutiques sont aussi nets que ceux donnés par les vaccins antigonococciques ». Par contre, dans les urétrites, les cystites et les arthrites blennorragiques, l'auteur n'obtint aucun résultat si ce n'est une effet analgésique sur les muqueuses génitales avec atténuation de la douleur à la miction et une légère diminution du tenesme vésical.

CHAPITRE V

L'ACTION SÉDATIVE DU GLUCONATE DE CALCIUM

Le rôle modérateur du calcium vis-à-vis du système neuro-musculaire, a été mis en évidence par LOEB, qui établit que l'excitabilité des muscles est fonction de la valeur du rapport $\frac{\text{Na} + \text{K}}{\text{Ca} + \text{Mg}}$ de ces éléments dans le sang qui normalement oscille entre 29 et 31. Les taux du magnésium et du potassium sanguins sont pratiquement négligeables, il n'y a donc lieu de ne considérer que les ions Na et Ca qui, nous l'avons déjà dit, sont antagonistes.

De son côté le professeur GLEY a montré que le calcium modère l'excitabilité du système nerveux central et qu'il est un sédatif des plus actifs de la cellule nerveuse sur laquelle il n'exerce aucune action nocive. Les travaux de SABBATINI, DE REGOLI et de nombreux expérimentateurs ont bien mis en valeur cette action modératrice.

Enfin les recherches de MAC CALLUM attribuèrent

aux parathyroïdes un rôle dominant dans les échanges calciques ; depuis, de nombreuses expériences furent faites sur des animaux parathyroïdectomisés et la plupart des auteurs concluent que les accidents parathyroïprives peuvent être évités par l'administration de sel de calcium. FROUIN admet même que cette absorption calcique non seulement supprime les symptômes consécutifs à l'ablation des glandes thyroïde et parathyroïdes, mais encore peut les guérir définitivement et qu'ainsi l'on peut remettre les animaux à leur régime habituel sans observer d'accidents. Aussi SALVESEN conclut-il, de son côté, que : « pour les animaux opérés, le danger ne réside pas dans la toxicité des aliments carnés, mais dans leur pauvreté en calcium ».

Le professeur RATHERY et KOULBISKY rapportent un cas de tétanie post-gravidique, qui n'avait pas cédé à l'opothérapie parathyroïdienne, mais dont les crises ont disparu par l'ingestion à hautes doses de chlorure de calcium. Le professeur SAINTON a, également, obtenu de bons résultats par l'emploi de ce médicament dans un cas de tétanie post-opératoire.

A. LIEBERMAN, expérimentant le gluconate de calcium sur une série de 17 chiens thyro-parathyroïdectomisés, obtint une survie moyenne de 36 jours en faisant quotidiennement une injection de 20 centimètres cubes de la solution à 10 %.

W. BACHMANN, chez une petite fille de 5 ans qui avait présenté brusquement une crise de tétanie

grave, pseudo-épileptique, avec secousses généralisées et perte de connaissance, injecta immédiatement 10 centimètres cubes de gluconate de calcium. Il rapporte que dès le milieu de l'injection : « Les traits devinrent subitement calmes, les yeux immobiles, la respiration reprit son cours normal et les secousses des membres et de la tête disparurent comme sous l'influence d'une force magique (*sic*) ».

M. BASS et S. KARELITZ citent trois observations de tétanie indubitable, avec signe de Chvostek très net et phénomène de Trousseau, chez des nouveau-nés. En dehors des symptômes de tétanie, ces nourrissons présentaient une hyperthermie à 41-42° et des vomissements continuels. Chez ces trois malades, l'injection de gluconate de calcium amena une guérison immédiate, même dans les cas presque désespérés.

IZOD BENNETT et LOND ont également obtenu des résultats remarquables, dans des tétanies très graves, en administrant une association de gluconate et de lœvulinate de calcium.

M. LÉVY-SOLAL a confirmé le rôle important de l'hypo-calcémie dans la genèse de certains accidents toxiques gravidiques et tout en insistant sur le fait qu'il n'existe pas de parallélisme entre cette hypo-calcémie et l'imminence ou la gravité des accidents et d'autre part, qu'il ne faut pas exagérer l'importance de cette déficience calcique au détriment de la valeur à accorder à l'albuminurie et à l'azotémie, l'auteur conclut que cette diminution

du taux du calcium sanguin a, néanmoins, une importance aussi grande sur le pronostic des accidents éclamptiques que les autres troubles depuis longtemps constatés et connus.

Le Dr R. MALMEJAC a observé que la guanidinémie est souvent très élevée chez les femmes éclamptiques (le double, parfois, que chez la femme enceinte normale) et que d'autre part, chez ces mêmes malades, le taux de la calcémie est presque toujours inférieur à la normale. Il a donc cherché l'origine de l'éclampsie dans les troubles du métabolisme de la guanidine et du calcium et il emploie les sels calciques comme antidote de l'hyperguanidinémie. Il injecte du gluconate de calcium simultanément par voies intraveineuse et intra-musculaire et associe à ce traitement des injections d'extrait parathyroïdien.

Notons encore l'action sédative du gluconate de calcium sur les états anxieux, les manies, l'épilepsie, etc.

L'asthme dit « essentiel » est également fort bien calmé par ce médicament. Pour SCHLIACK, l'instabilité du système végétatif est à la base des crises d'asthme. Or cette instabilité a pour cause un abaissement du taux du calcium humoral qui est dû lui-même à l'altération des glandes endocrines notamment des parathyroïdes. Le traitement par le calcium correspond donc bien à la pathogénie de cette affection.

SCHLIACK, WOINOW utilisent avec succès le chlo-

rure de calcium. Le D^r André MARION a eu des résultats aussi rapides avec le gluconate. Nous même, utilisant ce sel en injections intra-veineuses, avons obtenu une sédation considérable des crises dès la première injection et une guérison presque complète après une cure de 6 piqûres.

Il faut rapprocher de cela, l'heureuse influence du gluconate de calcium sur le rhume des foins.

CHAPITRE VI

LA RÉCALCIFICATION PAR LE GLUCONATE DE CALCIUM

Quelques auteurs, notamment M. MANOUSSAKIS, considèrent que les sels de calcium, non seulement ne récalcifient pas l'organisme, mais encore, sont des agents de décalcification.

MM. MOURIQUAND, LEULIER, BERNHEIM et M^{lle} WEIL rapportent qu'en soumettant des rats au régime 85 de Pappenheim auquel on ajoute un excès de calcium, on obtient des lésions rachitiques expérimentales plus importantes qu'avec le régime 85 seul, sans excès de calcium.

Il semble que ce rôle décalcificateur incombe plus au radical acide du sel calcique qu'à l'ion Ca lui-même et que cette décalcification soit en rapport avec la force de l'acide. Le professeur DELMAS-MARSALET explique que le gluconate de calcium « se dédouble dans l'organisme en donnant un radical faiblement acide (l'acide gluconique), alors que les chlorures, les phosphates, les lactates de Ca

fournissent des radicaux plus acides, donc plus décalcifiants. »

Il est nécessaire, on le sait, d'adjoindre un fixateur à toute médication calcique, mais, à fixateur égal, c'est avec le gluconate de calcium que l'on obtient la récalcification maxima. Enfin, nous avons vu, dans les précédents chapitres, que l'assimilation calcique du gluconate est plus grande que celle des autres sels de chaux et le professeur DELMAS-MARSALET écrit encore : « Nous sommes intimement convaincu de l'extraordinaire pouvoir de récalcification du couple : gluconate de Ca + vitamine D à doses massives et prolongées, et nous croyons qu'il doit être appliqué dans tous les états de décalcification osseuse, quelle que soit la valeur de la calcémie. »

Notre intention n'est pas de reprendre, ici, toutes les affections qui nécessitent une cure récalcifiante ; la liste en est longue et toutes ces indications ont été parfaitement étudiées par de nombreux auteurs ; les ouvrages parus à ce sujet sont innombrables.

Citons simplement, parmi les principales :

— toutes les maladies osseuses telles que le rachitisme, l'ostéomalacie, ainsi que les fractures avec retard de consolidation du cal.

— les états de décalcification au cours de la grossesse et de l'allaitement, où l'importance du calcium a été fort bien étudié par J. Malfatti qui rapporte qu'un nouveau-né de six livres a emprunté à sa mère 28 gr. 6 de calcium durant la gestation et continue à lui prendre 0 gr. 30 par jour pendant la

lactation ; l'on sait également l'influence néfaste de la décalcification de la grossesse sur les dents (chaque grossesse, a-t-on dit, coûte une dent), et souvent même sur le système osseux.

— la carie dentaire que M. LÉON FREY divise en carie dure consécutive à des troubles chimico-parasitaire et en carie molle due à une faiblesse calcaire .Cet auteur insiste sur le fait que « dans la carie molle le traitement doit être général et local ; récalcifiant, surtout chez le jeune enfant dont les canaux radiculaires sont encore largement en communication avec le milieu humoral intérieur et traitement local qui n'entrave pas, bien plus, qui favorise la récalcification confiée au traitement général. » MELLANBY et LEE PATTISON constatent, de leur côté, que l'extension de la carie s'arrête mieux avec un régime sans céréale, mais riche en vitamine D et en calcium, qu'avec un régime où la vitamine D est présente, en grande quantité mais sans calcium, même accompagnée de pain et d'autres aliments à base de céréales.

Mais en dehors de ces quelques indications, importantes certes, il y a des affections où le gluconate de calcium semble avoir une action plus précise que les autres sels calciques et sur lesquelles nous voudrions insister un peu plus longuement : ce sont la tuberculose pulmonaire, les tuberculoses ostéo-articulaires, les arthrites et poly-arthrites chroniques et enfin les maladies de PAGET et de RECKLINGHAUSEN.

L'usage du calcium dans la *tuberculose* est connu depuis fort longtemps déjà : « Dans les vieilles pharmacopées ne trouve-t-on pas signalé la corne de cerf et les yeux d'écrevisses ? Les observations de RÉNON sur les chauxfourniers de Vermenton, celles de FISCHBERG sur les plâtriers de Paris, les statistiques de BELHA concernant les ouvriers travaillant la chaux, le plâtre et le ciment, les constatations du Dr ROUSSE de Bagnères-de-Bigorre (1864) sur les effets des eaux calcaires de la vallée de Campon ont montré l'action préventive de la chaux sur le développement de la tuberculose. » (P. BLUM) (1). FERRIER dans ses travaux, devenus classiques, sur la déminéralisation des tuberculeux, concluait que le déficit calcique joue le rôle le plus important et depuis lors, l'administration buccale de sels de calcium fait partie du traitement de la tuberculose. Que cette décalcification soit plutôt la conséquence que la cause de la maladie, il n'en reste pas moins vrai que les tuberculeux se décalcifient ; et MM. SERGENT, RIST, AMEUILLE et RAVINA, CARNOT et BLAMOUTIER présconisent, à leur tour, l'emploi des sels calciques, en injections et *per os*, dans tous les états tuberculeux et pré-tuberculeux.

Mais il semble que pour obtenir un résultat intéressant, le traitement calcique doive durer plusieurs mois, puis être repris par périodes successives. Une cure aussi prolongée devient dangereuse lorsque

(1) P. BLUM in *Monde Médical*, n° 826, 1^{er}-15 avril 1933, page 580.

l'on emploie le chlorure de calcium ; aussi MM. TINEL et BOLGERT, NIGOUL-FOUSSAL et CHAUVET, R. PERNET ont-ils essayé, depuis plusieurs années de substituer le gluconate au chlorure. Nous connaissons déjà l'action bienfaisante du gluconate de calcium sur les hémoptysies, les diarrhées, les sueurs et les adénites cervicales.

M. NIGOUL-FOUSSAL considère que les résultats obtenus par l'emploi de ce sel calcique se présentent en trois périodes :

1^o Une période d'amélioration fonctionnelle et générale progressive ;

2^o Une période d'amélioration physique avec modification des signes stéthacoustiques et régularisation de la courbe thermique ;

3^o Une période d'amélioration générale, fonctionnelle et physique bien établie.

MM. TINEL et BOLGERT associent l'ergostérine irradiée au gluconate de calcium et classent leurs résultats en

— *très bons* (amélioration notable au triple point de vue de l'état général, des signes fonctionnels et des signes physiques cliniques et radiologiques, apyrexie complète en fin de traitement et gain pondéral de 3 kg. 500 à 9 kilogs et plus).

— *bons* (amélioration aussi nette que précédemment au point de vue état général et fonctionnel, mais moins importante quant aux signes physiques ; gain pondéral de 1 kg. 500 à 5 kilogs.)

— *assez bons* (amélioration de l'état général avec

gain pondéral de 1 à 2 kilogs ; régularisation thermique sans modification importante des signes stéthacoustiques ni radiologiques)

— *et nuls.*

Voici la statistique (1) que les auteurs publient sur un total de 75 observations :

	Hommes	Femmes
Total des cas.	47	28
Très bons	6	5
Bons	9	3
Assez bons	10	5
Nuls ou aggravations	10	14
Décès	12	1

« Même dans les formes particulièrement graves, écrivent-ils, qui se sont terminées par la mort, nous avons eu à maintes reprises l'impression d'avoir prolongé le malade. »

TULLIO CRIPPA rapporte 6 observations de tuberculose améliorée par le gluconate de calcium et note que même les cas les plus graves sont susceptibles d'amélioration sous l'influence de cette médication.

La chrysothérapie, enfin, préconisée, de longue date, dans le traitement de la tuberculose, trouve dans le gluconate un adjuvant appréciable ; d'abord parce que ce composé calcique, comme nous l'avons dit tout à l'heure, prévient et combat les divers accidents, notamment les hémorragies, atténue le

(1) J. TINEL et M. BOLGERT in *La pratique médicale Française*, n° 2, janvier 1932, page 65.

choc et supprime les réactions que provoque l'injection des sels d'or, mais aussi parce que l'administration de calcium et d'or associés est plus active que l'unique thérapeutique par les sels d'or. Cette association semble donc être une arme de tout premier ordre, certainement très supérieure à la plupart de celles qui ont été préconisées.

En dehors de la tuberculose pulmonaire, la calci-thérapie possède, également, une action efficace sur les différentes *tuberculosés chirurgicales*. ROSEN (de Moscou) a, le premier, dans ces diverses affections tuberculeuses, utilisé en injections les sels calciques qui paraissent agir principalement sur les tuberculosés ostéo-articulaires, et celles des séreuses comme l'ont montré depuis MM. PRUVOST, CLAVELIN et SICARD, HALBRON.

Dans le service de physiothérapie de l'Hôtel-Dieu, nous avons souvent eu l'occasion de voir notre maître M. le D^r DAUSSET traiter, par des injections de gluconate de calcium associées à des irradiations en bains généraux de lampe à arc, de nombreuses *poly-arthrites chroniques*, progressives et symétriques d'allure tuberculeuse avec un indice à la résorcine élevée. Les résultats obtenus par ce traitement ont toujours été très satisfaisants. M. le D^r DAUSSET et M^{me} BRACE-GILLOT les résument de la façon suivante (1) :

(1) H. DAUSSET et L. BRACE-GILLOT in *Archives de l'Institut prophylactique*, t. V, n^o 1, 1933, page 58.

— meilleur état général ; augmentation de l'appétit et du poids ;

— diminution de l'anémie, attitude plus normale ;

— activité plus grande ;

— diminution des douleurs ;

— disparition des adénopathies ;

— récupération de la force musculaire ;

— diminution de la distension synoviale et de la tendance aux subluxations en particulier aux mains et aux genoux ;

— amélioration fonctionnelle de toutes les articulations et souvent reprise d'une vie active ;

— les modifications radiographiques sont peu notables ; cependant il semble qu'après traitement il y ait une récalcification notable ; la bordure des points lésés est plus nette, il y a moins de bavure ;

— diminution souvent rapide du chiffre de la réaction VERNES-résorcine au cours du traitement.

A ces arthrites tuberculeuses, il faut ajouter les *arthrites et polyarthrites chroniques* de types cliniques fort disparates à étiologies diverses.

Dans l'arthrite chronique de la hanche, par exemple, le traitement chirurgical a donné, certes, quelques résultats excellents, mais combien plus de médiocres ou même de franchement mauvais. Souvent le chirurgien hésite à opérer une arthrite trop récente dont les signes radiologiques sont encore trop peu visibles et cependant, il semble bien que ce soit à ce stade que l'on ait les plus grandes chances

d'obtenir une guérison. Aussi dans le service de M. le Dr DAUSSET, a-t-on pris l'habitude de soumettre ces arthrites, dès leur début, au traitement radiothérapique combiné à des injections de Thorium X, ou de gluconate de calcium. Dans un certain nombre de cas, après cette thérapeutique l'on n'observe plus la moindre aggravation et « l'on peut même constater parfois, une régression avec accentuation des contours qui étaient flous, une résorption de certaines proliférations, ainsi qu'une grosse diminution des douleurs. » (DAUSSET).

Le Dr J. GRABER-DUVERNAY, médecin de l'hôpital thermal d'Aix-les-Bains, utilise le gluconate de calcium associé à la cure thermale, dans les polyarthrites chroniques, au rythme d'une injection intra-veineuse de 10 centimètres cubes de la solution à 10 %. Il obtient ainsi une amélioration très importante de l'état général et articulaire, alors que, dans certains cas, plusieurs cures thermales seules n'avaient donné qu'un résultat moins complet et que chez deux malades, les sels d'or, utilisés l'année précédente, n'avaient apporté aucune amélioration. « Le laboratoire, écrit le Dr GRABER-DUVERNAY (1), fournit un très bon contrôle de l'amélioration clinique et de la diminution de l'activité lésionnelle d'une inflammation rhumatismale, par la mesure de la vitesse de sédimentation globulaire suivant la [mé-

(1) J. GRABER-DUVERNAY in *Concours Médical*, n° 6, du 5 février 1933, page 347.

thode de WESTERGREN. Tandis que la cure thermique seule fait baisser la sédimentation globulaire de 5 à 10 milligrammes, le gluconate de chaux, lorsqu'il lui est associé, peut amener un abaissement de la sédimentation de plus de 30 milligrammes .»

La calcithérapie par le gluconate fut également essayée dans la *maladie de Paget* par M. le professeur DELMAS-MARSALET qui en 1932 en publia (1) un cas de guérison par l'association gluconate de Ca + vitamine D (sous forme d'irastérine). L'auteur rapporte que 15 jours après le début du traitement, les douleurs et les crampes avaient déjà notablement diminué, puis disparurent complètement. L'état général s'améliora considérablement jusqu'à devenir excellent après six mois de traitement. Les progrès de la récalcification furent vérifiés radiologiquement ; en particulier, les radiographies craniennes, montrèrent les résultats suivants : avant tout traitement tables externe et interne mal délimitables, convexobasie, aspect floconneux ; — après trois mois de traitement, table interne plus nette, aspect floconneux moins marqué ; — après six mois, table interne entièrement reconstruite ; table externe moins floue ; base du crâne plus régulière ; — le dixième mois, aspect presque normal, sauf au niveau de la table externe ; sinus sphénoïdal visible. Base du crâne nettement visible, plus de convexobasie.

(1) P. DELMAS-MARSALET in *Presse Médicale*, n° 15, du 20 février 1932, page 282.

Au bout de 15 mois les tables interne et externe étaient normales ainsi que la base du crâne, la selle turcique était visible.

Le gluconate semble donc devoir rendre de grands services dans la maladie de PAGET et pourra être essayé utilement, même dans les cas où toute thérapeutique aura précédemment échoué.

TROISIÈME PARTIE

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

(Recueillie dans le service de M. le docteur Dausset.)

Métrorragie

M^{me} M... Suzanne, 21 ans.

Réglée à l'âge de 17 ans.

Opérée à l'hôpital Broussais en août 1930 pour péritonite.

Règles abondantes mais très régulières jusqu'en octobre 1931.

A partir de cette époque la malade eut des règles de plus en plus abondantes et de plus en plus prolongées. Finalement les pertes réapparurent entre les règles et sont continues depuis 3 mois.

En mai 1932 on institue le traitement par le gluconate de calcium *per os* et la lampe à arc. Le sixième jour après le début de cette thérapeutique les pertes se tarissent.

Le 1^{er} juin, à la date normale, la malade voit ses règles qui sont encore abondantes, et qui se prolongent jusqu'au 10 juin date où l'on fait une injection de 5 centimètres cubes de gluconate ; le soir même l'hémorragie est arrêtée.

On continue les injections tous les deux jours.

Le 20 et le 21 juin la malade reperd un peu.

Depuis les règles sont régulières, et durent 5 jours. M^{me} M. à qui l'on avait conseillé de faire une nouvelle série d'injections, revient dans le service en mai 1933 et confirme sa guérison depuis 1 an.

OBSERVATION II

(Recueillie dans le service de M. le docteur Dausset.)

Métrorragie de la ménopause

Mme A... Blanche, 53 ans, ménagère.

N'a pas vu ses règles en novembre, en décembre ni en janvier 1931.

En février métrorragies abondantes et continuelles avec gros caillots. Céphalée pénible et presque permanente.

L'examen ne révèle rien d'anormal du côté des organes génitaux.

Bronchite chronique. Les appareils cardio-vasculaire et digestif ne présentent rien à signaler.

Le 15 avril 1932 première injection de gluconate de calcium qui sont poursuivies au rythme d'une tous les 2 jours et à la dose de 10 centimètres cubes de la solution à 10 % en intra-musculaire.

Après la 4^e piqûre les hémorragies sont totalement arrêtées.

Le 12 mai nouvelles pertes abondantes et avec caillots qui durent 3 jours. Supposant qu'il s'agit d'un retour des règles on prie la malade de revenir le mois suivant.

Le 11 juin les pertes réapparaissent moins abondantes et sans caillot pendant 4 jours. Entre temps, pas le moindre écoulement sanglant.

Mme A. n'est pas revenue dans le service depuis cette époque.

OBSERVATION III

(Recueillie dans le service de M. le docteur Pruvost.)

Hémoptysies

M. C... Léon, 41 ans, manœuvre.

En décembre 1930, hospitalisé à l'hôpital Tenon pour hémoptysies (la recherche du bacille de Koch dans les crachats est négative).

En juin 1931, les hémoptysies, qui n'ont jamais cessé complètement, deviennent plus abondantes.

De septembre 1931 à avril 1932 le malade est hospitalisé au sanatorium de Franconville. Pendant son séjour au sanatorium nombreux crachements de sang.

Le 31 mai 1932 hémoptysie plus abondante que les précédentes (un 1/2 verre). On fait alors une série de 20 injections de 2 centimètres cubes d'eucalyptine.

Les hémoptysies cèdent quelque temps à cette médication et l'état général s'améliore ; mais après une tentative de travail les crachats réapparaissent nombreux et striés de sang. On refait une nouvelle série d'Eucalyptine à partir du 5 octobre 1932.

Au début de novembre, et malgré la continuation du traitement nouvelles hémoptysies de l'abondance d'un verre environ et qui se reproduisent jusqu'en mars 1933.

Du 23, au 27 mars hémoptysie quotidienne.

Le 27 mars première injection de gluconate de calcium, l'hémoptysie s'arrête immédiatement. Ce traitement a été continué et depuis 2 mois il n'y a plus eu de récidence hémorragique bien que le malade ait repris son travail depuis le début de mai.

OBSERVATION IV

(Recueillie dans le service de M. le docteur Pruvost.)

Tuberculose pulmonaire et accidents auriques

M^{me} D... Louise, 47 ans, ménagère.

Père et mère morts tuberculeux.

Mari mort il y a 2 ans (tuberculose contractée à la guerre, pleurésie et péricardite purulente).

2 enfants morts l'un de rougeole, l'autre de scarlatine.

1 enfant âgé de 12 ans au préventorium de Saint-Aubin.

Antécédents personnels. — En 1919 grippe infectieuse soignée à l'hôpital Tenon.

En 1926 rechute, mais cette fois l'examen montre la présence de bacilles de Koch dans les crachats.

En 1932 M^{me} D. revient consulter dans le service pour fatigue générale. Elle tousse beaucoup et crache abondamment surtout le matin.

Points douloureux intercostaux dans le dos.

Sueurs abondantes, anorexie, état général mauvais.

A cette époque la malade pèse 46 kg. 600.

L'examen pulmonaire décèle une submatité du sommet gauche avec diminution des vibrations à ce niveau. A l'auscultation, respiration diminuée et petits râles dans les fosses sous et sus-épineuses gauches.

Présence de bacilles de Koch dans les crachats.

En juillet 1932 traitement par la crisalbine.

En septembre éruption cutanée de la face. La malade a encore maigrie de 1 kilog. On arrête alors la crisalbine que l'on remplace par le gluconate de calcium. Dès la 2^e injection l'éruption a entièrement disparu.

En décembre, après 30 injections de 5 centimètres cubes, la toux a diminuée, il persiste une légère expectoration contenant encore quelques rares bacilles.

L'état général est excellent. Le poids est de 49 kilogs (gain pondéral = 4 kg. 400 depuis le début du traitement par le gluconate).

Les points douloureux intercostaux ont complètement disparus et la malade n'accuse plus de sueurs nocturnes.

A l'auscultation la respiration est redevenue normale et l'on découvre encore quelques râles imperceptibles.

OBSERVATION V

(Recueillie dans le service de M. le docteur Pruvost.)

Tuberculose pulmonaire

M. G... Louis, 50 ans, garçon de bureau.

Depuis 1911 bronchite chronique.

En juin 1932 hospitalisé à l'hôpital Tenon pour tuberculose pulmonaire.

Asthénie extrême. Dyspnée au moindre effort.

Toux continuelle et expectorations muco-purulentes parfois striées de sang contenant de nombreux bacilles de Koch.

Amaigrissement de 6 kilogs en 1 an. Poids à son entrée dans le service : 43 kg, 400.

La température oscille entre 37°5 et 38°5.

Cliniquement on entend de nombreux râles crépitants au sommet droit.

De plus hernie inguinale double et foie ptosé, douloureux, dépassant de 3 travers de doigt le rebord costal.

Après 18 injections de gluconate de calcium faites en mars et avril 1933 la température matinale est aux environs de 36°9 ne dépassant jamais 37°5 le soir.

L'état général est très amélioré, l'appétit est revenu.

La toux a complètement cessée, les expectorations très rares maintenant ne sont plus jamais strié de sang et contiennent encore quelques bacilles.

Le malade a repris plus de 4 kilogs et pèse actuellement (10 mai 1933) 47 kg, 600.

OBSERVATION VI

(Recueillie dans le service de M. le docteur Pruvost.)

Tuberculose pulmonaire avec hémoptysies

M^{me} P... Lucie, 27 ans, manutentionnaire.

Père âgé de 72 ans soigné à l'hôpital Tenon pendant 2 ans (1930-1931) pour tuberculose pulmonaire. Actuellement n'est plus suivi. La malade a cohabité avec lui jusqu'à l'âge de 22 ans.

Mère décédée. Un frère interné depuis 1929.

Mari bien portant. Deux enfants dont l'aîné, âgé de 5 ans actuellement, a été traité à la campagne pour lésions de la base pulmonaire gauche. Le cadet âgé de 18 mois est bien portant. Ne vivent ni l'un ni l'autre avec la mère.

Antécédents personnels. — Rougeole dans l'enfance. Albuminurie en 1921 et fausse couche en 1930.

La malade est hospitalisée à l'hôpital Tenon en avril 1932 à la suite d'une hémoptysie assez abondante.

A l'entrée dans le service, elle ne pèse que 54 kg. 600.

L'examen clinique décèle de la submatité des sommets plus accentuée du côté droit, et l'auscultation fait entendre des bouffées de petits râles secs.

L'examen des crachats révèle la présence de quelques bacilles de Koch.

Température oscillante entre 37°5 et 38°.

Pendant son séjour à l'hôpital (avril-septembre 1932) la

malade reçoit 50 injections intra-veineuses de 5 centimètres cubes de gluconate de calcium.

Dès la 2^e injection les hémoptysies ne se sont pas reproduites. A sa sortie du service, la malade se sent beaucoup mieux, l'appétit est revenu, elle a repris plus de 3 kilogs et pèse 58 kilogs. Les crachats sont inexistants et ne contiennent plus de bacille. Les râles sont moins secs et beaucoup moins nombreux ; ils ne s'entendent plus que dans les fosses sus-épineuses.

Le 3 février 1933, M^{me} P. revient dans le service pour une nouvelle série, ambulatoire, d'injections de gluconate de calcium. Elle confirme la continuation de l'amélioration ; elle n'a plus eu le moindre crachat hémoptoïque, se sent très forte, pèse 61 kg. 600 et a pu reprendre son travail.

OBSERVATION VII

(Aimablement communiquée par M. le docteur André Marion.)

Asthme symptomatique

M^{me} C..., 37 ans.

Etat d'asthme à manifestation nasale évoluant depuis plus de 10 ans.

Crises très nombreuses avec dyspnée violente, expiration pénible, angoisse. Entre les crises éternûments presque continuels et écoulement nasal abondant.

Perte de l'odorat.

A la rhinoscopie : épine nasale et rhinite hypertrophique.

En avril 1932 on fait des cautérisations des cornets inférieurs mais aucun résultat.

En octobre 1932 on pratique des injections intra-veineuses de 5 centimètres cubes de gluconate de calcium en solution à 10 %.

Dès la première injection sédation considérable ; encore quelques éternûments mais les écoulements sont beaucoup moins abondants. On termine la série de 6 piqûres, les crises d'asthme ont disparu ; de rares éternûments persistent ainsi qu'une légère sécrétion nasale.

On continue la cure calcique par l'administration buccale de 2 cachets (de 1 gramme de gluconate) par jour pendant 12 jours.

Au début de novembre l'écoulement s'est complètement tari ; deux à trois éternûments par jour sans plus.

En mars 1933 la malade revue dans le service rapporte que l'amélioration s'est maintenue et qu'elle n'a plus eu qu'une seule crise très légère en janvier après avoir couru un jour de grand vent.

OBSERVATION VIII

(Recueillie dans le service de M. le docteur Dausset.)

Polyarthrite chronique et métrorragie post-aurique

M^{me} S... Marie, 47 ans.

Polyarthrite évoluant depuis 15 ans. Début après une grippe infectieuse.

Evolution progressive non enrayée par 2 cures à Evreux, le traitement par les rayons Infra-Rouges et Ultra-Violets et une série d'injections de Thorium X.

En 1931 — les genoux ont une tendance à la subluxation, le droit ne se mobilise que d'une quinzaine de degrés. Les radiographies montrent de grosses lésions cartilagineuses, disparition de l'interligne et ostéophytes. Douleurs à type de névralgie sciatique.

— les poignets présentent un gonflement des synodiales et limitation des mouvements.

— craquements et douleurs de la colonne vertébrale.

Règles normales, légère tendance à l'obésité.

Appareils cardio-vasculaire et digestif normaux.

Pas de sucre ni d'albumine dans les urines.

On fait des rayons U. V. sur les genoux et des injections de 0,05 puis de 0,10 d'allochrysine. Après un total de 1 gramme de ce sel d'or les règles deviennent très abondantes (novembre 1931) ; ces pertes s'arrêtent quelques jours puis reprennent pendant une semaine encore. On

continue néanmoins la série d'allochrysine jusqu'à 1 gr. 20. L'amélioration est très nette, les genoux s'étendent mieux, la malade ne ressent plus de douleurs dans la nuque.

En juin 1932, nouvelle série d'allochrysine. Dès les premières règles qui suivent le début de cette série, pertes très abondantes qui durent plus de 15 jours.

On suspend alors l'allochrysine, la malade étant très faible et très anémiée, et l'on fait 12 injections de 5 centimètres cubes de gluconate de calcium ; les pertes cessent, les forces reviennent et l'on constate une grosse amélioration de l'état général.

On reprend ensuite l'allochrysine mais associée à l'administration *per os* de gluconate. Depuis ce nouveau traitement toutes les règles ont été normales, malgré la continuation de la série complète d'allochrysine.

Actuellement la polyarthrite est très améliorée et la malade peut faire 2 kilomètres à pied sans se fatiguer.

OBSERVATION IX

(Recueillie dans le service de M. le docteur Dausset.)

Polyarthrite chronique et progressive

M^{me} M... Jeanne, 68 ans, couturière.

Douleurs rhumatismales des épaules depuis plusieurs années.

Bronchite et catarrhe en novembre 1930.

En février 1931 les douleurs ayant augmenté et descendant le long du bras droit M^{me} M. vient à la consultation des Agents physiques de l'Hôtel-Dieu où l'on prescrit des séances de hautes fréquence et galvanisation.

Les douleurs subsistent sans amélioration.

En mars 1932 les douleurs ont augmenté et s'étendent alors aux mains et aux jambes. Limitation des mouvements des épaules, condyles fémoraux volumineux.

Bains de lumière (12 séances) qui amènent une sédation notable mais une fatigue extrême.

Le 9 juin les douleurs moins intenses dans les épaules se localisent aux avant-bras et aux mains, et la malade a de la difficulté à étendre les doigts de la main droite.

Une série de 12 injections de 5 centimètres cubes de gluconate de calcium est commencée le 13 juin.

Le 22 juin, c'est-à-dire après la 5^e piqûre, regain de force, augmentation de l'appétit, la marche est moins pénible, le sommeil meilleur et moins agité.

En mai 1932 la malade ne souffre plus des épaules, Il persiste encore une légère douleur dans les jambes et l'avant-bras droit. Néanmoins la reprise du travail est possible.

En décembre 1932, après une nouvelle série de 12 injections de gluconate de calcium, la raideur des mains a entièrement disparu, les mouvements d'extension des doigts sont normaux, l'état général est excellent.

OBSERVATION X (1)

Polyarthrite chronique

M^{me} H..., 44 ans.

Rien de particulier dans les antécédents.

En 1925, angine et congestion pulmonaire, suivies d'une polyarthrite subaiguë sans lésion cardiaque concomitante.

Depuis, douleurs articulaires continuelles, ne cédant à aucun calmant ; les raideurs et les déformations s'accroissent progressivement. En 1929, une hystérectomie pour fibrome provoque une aggravation.

En janvier 1932 : limitation des mouvements de l'épaule gauche ; l'extension complète des coudes est impossible, les doigts sont déjetés vers le bord cubital de la main : tendance à la subluxation des articulations des 1^{re} et 2^e phalanges de l'annulaire des deux mains. Genoux gonflés et douloureux. Déformation très douloureuse de l'articulation métatarso-phalangienne (1^{er} orteil) des 2 pieds.

Mauvais état général, température 38° le soir.

25 séances de lampe à arc en irradiation générale. Intolérance à l'allochrysine, 2 séries de 12 injections de 5 centimètres cubes de gluconate de calcium.

Début du traitement : 18 février. — Amélioration nette dès la fin de mars ; température normale.

(1) Cette observation que nous devons à la bienveillance de M. le docteur DAUSSER a déjà été publiée par lui dans les *Archives de l'Institut prophylactique*, t. V, n° 1, 1933.

En septembre, la malade transformée ne souffre plus de son *halus valgus* droit. Les déformations se sont atténuées, les coudes et l'épaule gauche ont des mouvements d'une amplitude normale.

VERNES-résorcine : 124 avant le traitement, 28 à l'heure actuelle (septembre).

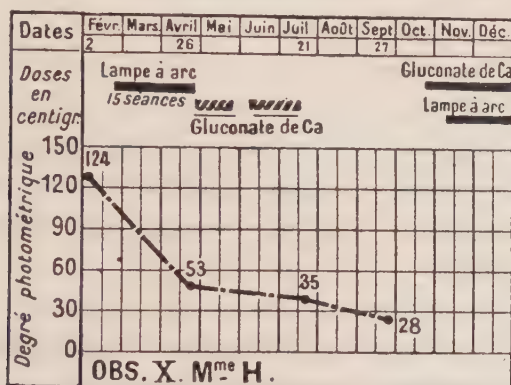


FIG. 4.

Cette malade a été revue à différentes reprises après la publication de l'observation ci-dessus.

Fin décembre, l'état général et local sont excellents. Augmentation de poids de 2 kg. 500. Les articulations métatarso-phalangiennes des 1^{ers} orteils ne sont presque plus douloureuses (l'opération que la malade avait accepté avant le traitement lui paraît maintenant inutile).

En janvier 1933 grippe mais sans poussée articulaire consécutive.

En mai, l'état général et local sont toujours parfaits.

CONCLUSIONS

1^o Le gluconate de calcium, sel calcique d'un acide organique : l'acide gluconique, semble être parmi les sels de calcium, le plus assimilable et le mieux toléré.

2^o Il ne provoque aucun phénomène d'intolérance ; son administration *per os* est bien supportée ; sa causticité vis-à-vis des tissus est nulle, et l'on peut employer les voies sous-cutanée, intra-musculaire et intra-veineuse, sans craindre le moindre accident local ni général.

3^o Son assimilation et son utilisation par l'organisme sont, d'après les effets cliniques, heureusement influencées par : l'extrait parathyroïdien, l'adrénaline, la vitamine D, l'ergostérine irradiée et les rayons ultra-violets.

4^o Les indications du gluconate de calcium sont toutes celles des composés calciques solubles et son emploi nous a donné de très bons résultats notam-

ment dans les hémorragies, la tuberculose ainsi que dans les polyarthrites et les arthrites chroniques.

5^o Dans ces différentes indications, le gluconate de calcium paraît avoir une action plus rapide, plus efficace et plus durable que les autres sels calciques.

6^o Les doses optima du gluconate de calcium sont :

— par voie gastrique : 3 à 4 grammes par jour.

— par voie parentérale : une injection tous les jours ou tous les deux jours de 5 à 10 cc. de la solution à 10 pour 100.

7^o Le gluconate de calcium ne semble avoir aucune contre-indication.

VU :

Le Doyen,

BALTHAZARD.

VU :

Le président de thèse,

TIFFENEAU.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

Pour le Recteur, l'Inspecteur de l'Académie

J. PERRON.

BIBLIOGRAPHIE

- F. ALZONA. — Sulla terapia calicca mediante il gluconato di Ca. *Archivo di pathologica e clinica medica*, tome VII, fascicule I, 1928, p. 121.
- W. BACHMANN. — Un cas de tétanie traité par le gluconate de calcium. *Revue médicale de la Suisse Romande*, n° 49, 25 nov., 1929, p. 842.
- F.-H. BARDENHEUER. — Zur Prophylaxe der Nachgeburtshutung durch Kalzium. *Zentralblatt für Gynäkologie*, n° 29, 20 juillet 1929, p. 1826.
- M. BASS et S. KARELITZ. — Tétanie accompagnée de fièvre et de vomissements dans les premiers jours de la vie. *The Journal of the American Medical Association*, tome XCVII, n° 19, 7 nov., 1931. Réf. *La Presse Médicale*, n° 29, 19 mars 1932, *Rev. des Journaux*, p. 71.
- A. BLONDEL. — Le chlorure de calcium dans les maladies des reins. *L'Hôpital*, nov., 1929 (A).
- Paul BLUM. — Rôle biologique et métabolisme du calcium. Indications thérapeutiques du chlorure de calcium. *Le Monde Médical*, n° 286, 1^{er}-15 avril 1933, p. 573.
- G. BOINOT. — *Le rôle du calcium en biologie et en thérapeutique*. L'expansion scientifique Française, éditeur, 1927.
- E. BOURNS. — Studies of calcium effective dose of calcium gluconate subcutaneously administrated in completely parathyroidectomized dogs. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. Février 1932, p. 546.
- E.-C. BOVETT. — Value of calcium gluconate. *Vet. Rec.*, n° 10, 14 juin 1930, p. 525.

- B. CARTIA. — Le traitement des affections gonococciques et leurs complications par le gluconate de calcium. *Riforma Médica*, n° 47, 14 déc., 1931, p. 1892.
- CAUSSADE et TARDIEU. — Le traitement des hémoptysies tuberculeuses. *Le Journal des Praticiens*, n° 5, 30 janvier 1932.
- Ch. CLAVELIN et A. SICARD. — Le chlorure de calcium intra-veineux, associé aux rayons ultra-violet dans le traitement des tuberculoses ostéo-articulaires. *La Presse Médicale*, n° 15, 22 février 1928, p. 227.
- F. COCUCCHI. — Contributo alla studio della terapia calcio-aurica della tubercolosi pulmonare. *Rinascenza Medica*, 1^{er} août 1931.
- T. CRIPPA. — Calciotherapia prolungata negli stadi avanzati di tubercolosi pulmonare. *Rivista di pathologica e clinica della tubercolosi*, 31 octobre 1930.
- LOUIS CUNAUT. — *Sur le rôle du calcium à l'état normal et dans les états pathologiques*. Amédée Legrand, éditeur, 1926.
- D. DANIELOPOLU et A. CARNIOL. — Action du calcium sur l'estomac de l'homme. Voie intra-veineuse et voie gastrique. *C. R. Société de Biologie* (section Bucarest), séances du 14 et 29 juin 1922, page 721.
- H. DAUSSET. — Les traitements actuels des arthrites chroniques de la hanche. *Notes Pratiques d'Actualité Médicale*, n° 123, mars 1933, p. 3.
- H. DAUSSET et L. BRACE-GILLOT. — Société des Rhumatismes. *La Presse Médicale*, n° 100, 14 déc., 1932, p. 1885.
- H. DAUSSET et L. BRACE-GILLOT. — Indications et contrôle fournis par la réaction de VERNES à la résorcine au cours du traitement physiothérapique des poly-arthrites chroniques d'allure tuberculeuse. *Archives de l'Institut prophylactique*, tome V, n° 1, 1^{er} trimestre 1933, p. 50.
- G. DELATER. — Les dystrophies tégumentaires dans les maladies des veines : les œdèmes. *La Presse Médicale*, n° 92, 18 novembre 1931, p. 1690.
- P. DELMAS-MARSALET. — La maladie osseuse de PAGET serait-elle une maladie par carence ? *Journal de Médecine de Bordeaux et du Sud-Ouest*, n° 31, 30 novembre 1930.
- P. DELMAS-MARSALET. — Maladies osseuses et troubles du

- métabolisme calcique. *La Presse Médicale*, n° 15, 20 février 1932, p. 282.
- W.-S. O'DONNELL et S. J. LEVIN. — The treatment of edema. Effect of the calcium gluconate on edema in children. *The Journal of the Amer. Med. Assoc.*, vol. XCVI, 14 mars 1931, p. 837.
- M.-P. DOORENBOS. — Ueber die kalziumtherapie bei Tuberkulose. *Schweizerische Mediz. wochenschrift*, t. LX, n° 42, 12 oct., 1930.
- H. DORLENCOURT. — Action comparée de l'ingestion de divers sels calciques sur le taux de la calcémie. *Soc. de Biologie*, 10 déc., 1927 ; Réf. : *La Presse Médicale*, n° 101, déc., 1927, p. 1544.
- DOWNING et BLUMENFELD. — Effect of calcium gluconate in pruritic skin affections. *New England Journal Med.*, 5 fév., 1931, p. 250.
- J. DUMONT. — Contribution à l'étude de la chrysothérapie des tuberculeux. *Paris-Médical*, n° 2, 11 janvier 1930, p. 44.
- DVORSKY et FILDER. — Kalzium-glukonat in der therapie der tuberkulose *Prackt-Lehar*, n° 5, 1928.
- LÉON FREY. — Carie dure et carie molle : considérations pathogéniques et anatomo-pathologiques. *L'Odontologie*, t. LII, n° 11, 30 nov., 1931.
- O. GEORGESCU-CARPEN. — Actinea gluconatului de Calciu asupra calcemiei. *Thèse de Bucarest*, 29 mars 1928.
- A. GERWIG. — Zur Kalsiumtherapie in der Dermato-Venerologie *Dermatologische Wochenschrift*, N° 30, 26 juillet 1930, p. 1090.
- V. GIORDANO. — Influence de l'hypocalcémie sur la consolidation des fractures et sur les tissus osseux. *Folia Medica*, n° 9, 15 mai 1931. Ref. : *La Presse Médicale*, n° 3, 9 janvier 1932, *Revue des Journ.*, p. 2.
- GIOVANNINI. — Il gluconate nella tubercolosi. *Azione sanataria*, n° 12, décembre 1928.
- J. GIRARD. — La calcithérapie par le gulconate de chaux dans les infections pulmonaires aiguës. *Bulletin général de thérapeutique*, t. CLXXXI, n° 3, mars 1930, p. 97.
- G. GOULD. — Calcium gluconat in milk fever. *Vet. Rec.*, n° 10, 4 octobre 1930, p. 924.

- J. GRABER-DUVERNAY. — Etude sur le traitement des polyarthrites chroniques par le gluconate de calcium. *Le Concours Médical*, n° 6, 5 février 1933, p. 346.
- R. A. HARE et J. H. CHILDREY. — Treatment of agranulocytic angina with calcium-gluconate. *The Journal of the Amer. Med. Assoc.*, vol. XCVIII, n° 26, 25 juin 1932, p. 2277.
- HEPBURN. — Calcium gluconate its value as thérapeutic agent in treatment of varions disease. *Vet. Rec.*, 17 mai 1930, p. 431.
- HERROLD. — Treatment of acute complications of gonococcus and postgonococcus infections with calcium gluconate. *Ven. dis. inform.*, février 1930, p. 55.
- A. JUNG et A. CHINASSI. — Etudes sur la calcémie : 400 dosages du calcium sérique dans divers états pathologiques. *Société de Méd. du Bas-Rhin*, 30 avril 1932. Réf : *La Presse Médicale*, n° 49, 18 juin 1932, p. 974.
- J. KAGAN. — Über ein zuverlässiges Hämostyptikum in der gynakologischen und geburtshilflichen Praxis. *Zentralbl. für Gynäkologie*, n° 34, 25 août 1928, p. 2157.
- K. KLARE. — Zur Kalktherapie im Kindesalter. *Munch-Mediz. Woch.*, n° 50, 14 décembre 1928, p. 2135.
- K. KOTTMANN. — Über Kalzium-gluconat und Kalzium therapie. *Schweiz. mediz. woch.*, n° 18, 1927, p. 409.
- M. LABBÉ. — Rôle des minéraux, principalement du calcium, dans les échanges organiques. *La Section Médicale*, 4^e année.
- M. LABBE, NEPVEUX, BOULIN et ESCALIER. — Contribution à l'étude du métabolisme du phosphore et du calcium au cours de la maladie de Paget. *Soc. de Biol.*, 9 avril 1932. Réf. : *La Presse Médicale*, n° 31, 16 avril 1932, p. 590.
- M. LAEMMER. — Les principales indications de l'extrait parathyroïdien. *La Presse Médicale*, n° 28, 6 avril 1932, p. 537.
- H. LAMIAUD et PINAULT. — Le gluconate de chaux dans le traitement des hémorragies urinaires. *Le Bulletin Médical*, n° 33, 13 août 1932, p. 557.
- R. LECOQ et VILLUIS. — Action de quelques dérivés calciques sur l'évolution du rachitisme expérimental du rat. *Soc. de Biologie*, 20 février 1932. Réf. : *La Presse Médicale*, n° 17, 27 février 1932, p. 317.

- LEFÈVRE. — Entérite tuberculeuse. Le traitement des diarrhées tuberculeuses par le gluconate de calcium en injections intraveineuses. *Réunion trimestrielle des Médecins d'Hauteville*, 9 novembre 1931. Réf. : *Paris-Médical*, n° 22, 28 mai 1932, *Revue des Revues*, p. IV.
- LÉVY-SOLAL et MAYER. — Le métabolisme du calcium chez la femme enceinte, ses variations avec les accidents œdémateux et convulsifs. *Gynécologie et obstétrique*, t. XXVI, n° 3, sept. 1932.
- A. L. LIEBERMAN. — Some comparative pharmacologic effects following the intravenous injection of calcium lactate and calcium gluconate in unanesthetized dogs. *Journ. Pharm. and Exper. Therap.*, sept. 1930, p. 65.
- A. L. LIEBERMAN. — Urinary output of calcium on normal individuals after peroral administration of calcium lactate and calcium gluconate. *Journ. Pharm. and Exper. Therap.*, septembre 1930, p. 71.
- A. L. LIEBERMANN. — Blood calcium changes following administration of calcium gluconate. *Journ. Pharm. and Exper. Therap.*, juin 1931, p. 245.
- A. L. LIEBERMAN. — Comparative studies on calcium gluconate and other calcium salts. *The Journ. of the Amer. Med. Assoc.*, vol. XCVII, n° 1, 4 juillet 1931, p. 15.
- A. L. LIEBERMAN et SZUREK. — Effects of daily subcutaneous injections of calcium gluconate on thyroparathyroidectomized dogs. *Journ. Pharm. and Exper. Therap.*, mars 1931, p. 333.
- J. A. LIÈVRE. — Rapports de la maladie osseuse de Paget, de la maladie osseuse de Recklinghausen et de l'ostéose parathyroïdienne. *Paris Médical*, n° 22, 28 mai 1932, p. 467.
- LOEPER. — Calcifiants indirects. *Progrès Médical*, 1910.
- R. S. MACH. — Erythrodermie généralisée consécutive à des injections bromurées intraveineuses guérie par le calcium. *Revue Médicale de la Suisse Romande*, n° 5, 25 avril 1929, p. 286.
- J. Malfatti. — Kalziums in prophylaktischer und therapeutischer Hinsicht in Geburtshilfe und Gynäkologie. *Zentralb. für Gynäkologie*, n° 43, 24 octobre 1931, p. 3106.
- R. MALMEJAC. — Les rapports de la guanidinémie avec la puerpuralité. *Gynécologie et Obstétrique*, 6 décembre 1931.

- MELLANBY et LEE PATTISON. — Influence d'un régime sans céréales riche en vitamie D et en calcium sur la carie dentaire des enfants. *British. Méd. Journ.*, n° 3715, 19 mars 1932. Réf. : *La Presse Médicale*, n° 54, 6 juillet 1932. *Revue des Journ.*, p. 150.
- A. MENDAILLES. — Les bases physiologiques de la calcithérapie. *Thèse. Paris*, 1932.
- MOGENA, ORGOYEN et FERNANDEZ. — La calcémie dans les affections hépatiques. *Los Progressos de la Clinica*, n° 6, juin 1932. Réf. : *La Presse Médicale*, n° 19, 1932. *Revue des Journ.*, p. 50.
- MOURIQUAND, LEULIER, BERNHEIM et M^{lle} WEILL. — Le calcium décalcificateur et la nécessité de l'adjonction d'un fixateur à la médication calcique. *Lyon Médical*, n° 50, 13 décembre 1931 p. 697.
- NIGOUL-FOUSSAL et J. CHAUVET. — Recherches sur l'action du gluconate de calcium pur, considéré comme traitement adjuvant de fond de la tuberculose pulmonaire chronique faiblement évolutive. *Les Sciences Médicales*, 5 juin 1930.
- R. PERNET. — Le gluconate de calcium en injections chez les tuberculeux. *Thèse Nancy*, 24 juillet 1929.
- M. ROMME. — Carie dentaire et alimentation. *La Presse Médicale*, n° 41, 23 mars 1931, p. 754.
- E. ROTHLIN. — Zur physiologie der Kalziumtherapie, *Schweiz. Mediz. Wochensch.*, n° 17, 1927, p. 388.
- SANTY et BÉRARD. — Un cas de tétanie parathyroprive. *Société de Chirurgie de Lyon*. Réf. : *La Presse Médicale*, n° 18, 2 mars 1932, p. 343.
- J. SCHAFFER. — Angaben zur intramuskulären und subkutanen kalziumtherapie. *Deutsche Mediz. Wochensch.*, n° 42, 14 octobre 1927, p. 1178.
- C. SCHNEITER. — Erfahrungen mit dem glukonsaurem Kalzium. *Schweiz. Mediz. Wochensch.*, 1928, p. 426.
- SERGENT. — *La cure de récalcification : sa technique, ses indications, ses résultats*, Poinat, éditeur, 1921.
- M. STEGER. — Über die Verwendung von glukonsauren Kalzium in der nervenärztlichen Praxis. *Munch. Mediz. Wochensch.*, n° 42, 19 octobre 1928, p. 1795.

- FR. STERN. — Zur wirkung intravenöser calcium-injectionen. *Klinische wochensch.*, n° 42, 17 octobre 1931, p. 1944.
- SZUREK. — Efficiency and advantages of calcium gluconate as therapeutic agent. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, juin 1929, p. 773.
- J. TINEL et M. BOLGERT. — Calcithérapie intra-veineuse associée à l'ingestion d'ergotérine irradiée dans le traitement de la tuberculose pulmonaire chronique. *La Pratique Médicale Française*, n° 2, janvier 1933 (B), p. 59.
- VERGER, DELMAS-MARSALET et BROUSTET. — Ostéofibrose kystique de RECKLINGHAUSEN et carence calcique. Thérapeutique par l'ergostérine irradiée et le gluconate de calcium. *Journal de Médecine de Bordeaux et du Sud-Ouest*, n° 59, 30 août 1929, p. 673.
- S. VIALARD. — Le chlorure de calcium dans les affections cardiaques. *Paris-Médical*, n° 24, 11 juin 1932, p. 523.
- P. EMILE WEILL et J. BOUSSER. — Les états hémorragiques post-aurique. *Le sang*, t. VI, n° 8, 1932, p. 826.
- WEIL. — Décalkification alvéolo-dentaire, calcémie et recalcification. *Journal des Praticiens*, n° 16, 18 avril 1931.
- F. WILLEMIN et J. LUCIANI. — Etude sur le traitement calcique des pleurésies séro-fibrineuses. *Les Sciences Médicales*, 10 mars 1932.
- A. WITTGENSTEIN et A. GAEDERTZ. — Die Behandlung der tier-experimentellen Tétanie mit glukonsauren Kalzium. *Munch. Mediz. Wochensch.*, n° 51, 19 décembre 1930, p. 2183.
- M. WULFING. — Ueber Behandlung mit Kalzium Gluconat. *Deutsches Mediz. Wochensch.*, n° 45, 9 novembre 1928, p. 1884.

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

THÈSE

Année 1933

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Spécialité de Médecine)

PAR M. J. L. L.

(Né le 15 Juin 1905 à Paris)

CONTRIBUTION À L'ÉTUDE

DE LA CALCITHÉRAPIE

PAR

GLUCONATE DE CALCIUM

Présenté par M. TIPPENEAU, Docteur

PARIS

AMÉDÉE LÉONARD, Éditeur

93, Boulevard Saint-Germain, 93

1933

